

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 215/22 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780029441.2

[43] 公开日 2009 年 9 月 9 日

[11] 公开号 CN 101528702A

[22] 申请日 2007.6.8

[21] 申请号 200780029441.2

[30] 优先权

[32] 2006.6.8 [33] US [31] 60/811,909

[86] 国际申请 PCT/US2007/070787 2007.6.8

[87] 国际公布 WO2007/146824 英 2007.12.21

[85] 进入国家阶段日期 2009.2.9

[71] 申请人 阿雷生物药品公司

地址 美国科罗拉多州

[72] 发明人 J·高迪诺 S·A·博伊德

A·L·马罗 T·卡普兰 方建朝

徐廷法 田红旗 J·布莱克

K·科赫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘冬范赤

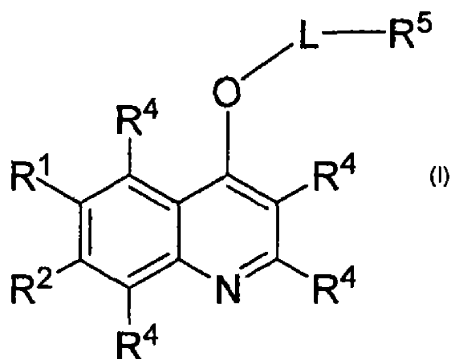
权利要求书 27 页 说明书 187 页

[54] 发明名称

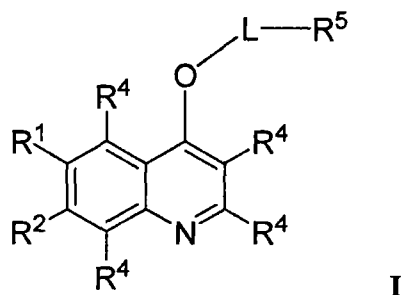
喹啉化合物和使用方法

[57] 摘要

本发明公开式(I)化合物及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物、盐和药学上可接受的前药用于抑制受体酪氨酸激酶和治疗由此介导的过度增殖性疾病。使用式 I 化合物及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物和药学上可接受的盐用于体外、原位和体内诊断、预防或治疗哺乳动物细胞的此类疾病或相关病理病症的方法。



1. 一种具有式 I 的化合物:



及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物和盐，其中：

R^1 、 R^2 和 R^4 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=Y)R^{10}$ 、 $-C(=Y)OR^{10}$ 、 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $OC(=Y)R^{10}$ 、 $OC(=Y)OR^{10}$ 、 $OC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-OP(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-P(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-SC(=Y)R^{10}$ 、 $-SC(=Y)OR^{10}$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 链炔基、 C_3 - C_{12} 碳环基、 C_2 - C_{20} 杂环基、 C_6 - C_{20} 芳基和 C_1 - C_{20} 杂芳基，其中所述烷基、链烯基、链炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、CN、 CF_3 、 $-NO_2$ 、氧代、 $-C(=Y)R^{10}$ 、 $-C(=Y)OR^{10}$ 、 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{10}$ 、 $=NR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(=Y)R^{10}$ 、 $-OC(=Y)OR^{10}$ 、 $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OS(O)_2(OR^{10})$ 、 $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-OP(OR^{10})(OR^{11})$ 、 SR^{10} 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)(OR^{10})$ 、 $-S(O)_2(OR^{10})$ 、 $-SC(=Y)R^{10}$ 、 $-SC(=Y)OR^{10}$ 、 $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 链炔基、 C_3 - C_{12} 碳环基、 C_2 - C_{20} 杂环基、 C_6 - C_{20} 芳基和 C_1 - C_{20} 杂芳基、 $-(CR^{14}R^{15})_t-NR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})NR^{10}R^{11}$ 和 $(CR^{14}R^{15})_t-NR^{10}R^{11}$ 的基团任

选取代,

条件是 R^1 和 R^2 中至少一个不为 H;

L 为 C_3 - C_{12} 碳环基、 C_2 - C_{20} 杂环基、 C_6 - C_{20} 芳基或 C_1 - C_{20} 杂芳基, 其中所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个独立地选自 R^4 和 R^{10} 的基团任选取代, 条件是 L 不为萘基;

R^5 为 $-C(=Y)R^{13}$ 、 $-C(=Y)NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)R^{13}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})C(=Y^2)NR^{10}R^{11}$ 、 C_3 - C_{12} 碳环基、 C_2 - C_{20} 杂环基、 C_6 - C_{20} 芳基或 C_1 - C_{20} 杂芳基, 其中所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个独立地选自氧代、F、Cl、Br、I、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 $(CH_2)_n-NR^aR^b$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $CR^aC(=O)R^b$ 、 $NHSO_2R^c$ 、 CF_3 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 链炔基、 $(CH_2)_n$ -(C_6 - C_{20} 芳基)、 $(CH_2)_n$ -环烷基、 $(CH_2)_n$ -环烷基、 $CH(OH)$ -芳基、 $CH(CO_2CH_3)$ 芳基和 $(CH_2)_n$ -(C_1 - C_{20} 杂芳基)的基团任选取代, 并且其中一个或多个基团中的任何芳基或杂芳基被一个或多个 R^d 任选取代;

R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地为 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 链炔基、 C_3 - C_{12} 碳环基、 C_2 - C_{20} 杂环基、 C_6 - C_{20} 芳基和 C_1 - C_{20} 杂芳基, 其中所述烷基、链烯基、链炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个独立地选自以下的基团任选取代: F、Cl、Br、I、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 NR^aR^b 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $CR^aC(=O)R^b$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 链炔基、 C_3 - C_{12} 碳环基、被 C_1 - C_6 烷基、 CH_2OH 或 SO_2Me 任选取代的 C_2 - C_{20} 杂环基, C_6 - C_{20} 芳基和被 C_1 - C_6 烷基任选取代的 C_1 - C_{20} 杂芳基,

或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮一起任选地形成任选地含有一个或多个另外的选自 N、O 或 S 的环原子的饱和、部分不饱和或者完全不饱和的 C_3 - C_{20} 杂环, 其中所述杂环被一个或多个独立地选自氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 NR^aR^b 、 CF_3 、F、Cl、Br、I、 SO_2R^a 、 $C(=O)R^a$ 、 $NR^{10}C(=Y)R^{11}$ 、 $C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 链炔基、 C_3 - C_{12} 碳

环基、C₂-C₂₀ 杂环基、C₆-C₂₀ 芳基和 C₁-C₂₀ 杂芳基的基团任选取代；

R¹³ 为 H、C₁-C₆ 烷基、-(CR¹⁴R¹⁵)_n-环烷基、-(CR¹⁴R¹⁵)_n-杂环基、-(CR¹⁴R¹⁵)_n-芳基、-(CR¹⁴R¹⁵)_n-杂芳基、(CR¹⁴R¹⁵)_n-O-(CR¹⁴R¹⁵)_m-芳基、(CR¹⁴R¹⁵)-N(SO₂R^a)-(CR¹⁴R¹⁵)R¹¹、(CR¹⁴R¹⁵)_n-杂环基-(CR¹⁴R¹⁵)_t-芳基或 (CR¹⁴R¹⁵)-NR¹⁰C(=O)芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基部分被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、氧代、SO₂R^c、CN、OR^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、NR^aR^b、NR^aC(=O)R^b、O-(CH₂)-芳基、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₂-C₈ 链炔基、C₃-C₁₂ 碳环基、C₂-C₂₀ 杂环基、C₆-C₂₀ 芳基和 C₁-C₂₀ 杂芳基的基团任选取代；

每一个 R¹⁴ 和 R¹⁵ 独立地为 H、C₁-C₁₂ 烷基或(CH₂)_t-芳基，

或者 R¹⁴ 和 R¹⁵ 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的 C₃-C₁₂ 碳环，

或者 R¹⁰ 和 R¹⁵ 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的 C₂-C₁₂ 杂环，

或者 R¹⁴ 为不存在并且 R¹⁰ 和 R¹⁵ 与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂芳基环，

或者 R¹² 和 R¹⁴ 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的 C₂-C₁₂ 杂环；

R^a 和 R^b 独立地为 H、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₂-C₈ 链炔基、C₃-C₁₂ 碳环基、C₂-C₂₀ 杂环基、C₆-C₂₀ 芳基或 C₁-C₂₀ 杂芳基，其中所述烷基、链烯基、链炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个烷基任选取代；

R^c 为 C₁-C₁₂ 烷基或 C₆-C₂₀ 芳基，其中所述烷基和芳基被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、OR^a 和 C(=O)NR^aR^b 的基团任选取代；

R^d 为 F、Cl、Br、I、CF₃、SO₂R^c、CN、OR^a、NR^aR^b、C(=O)NR^aR^b、CR^aC(=O)R^b、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₂-C₈ 链炔基、C₆-C₂₀ 芳基或 C₁-C₂₀ 杂芳基；

Y、Y¹ 和 Y² 独立地为 O 或 S；

t 为 1、2、3、4、5 或 6; 和

n 和 m 独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的一个或两者为 $-OR^{10}$, 其中 R^{10} 为 C_1 - C_{12} 烷基。

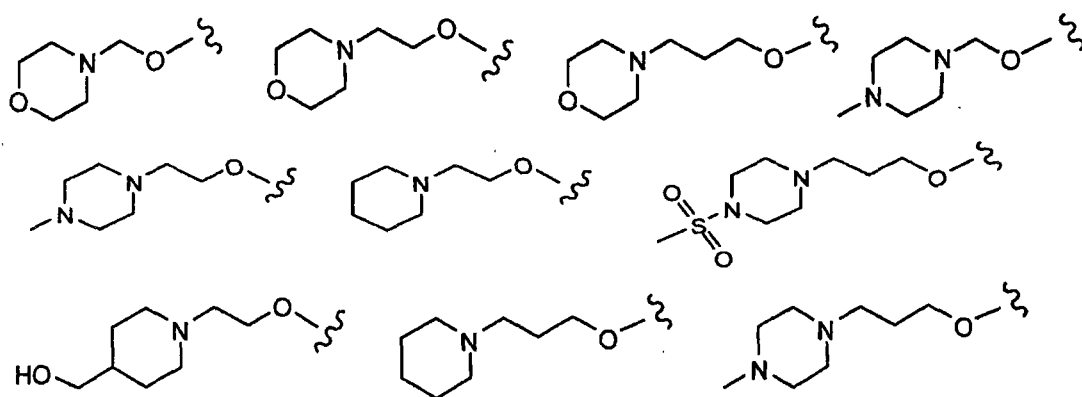
3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的一个为甲氧基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 两者均为甲氧基。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的一个或两者为 $-OR^{10}$, 其中 R^{10} 为由 NR^aR^b 取代的 C_1 - C_{12} 烷基。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的一个或两者为 $-OR^{10}$, 其中 R^{10} 为由 C_1 - C_6 烷基、 CH_2OH 或 SO_2Me 任选取代的 C_2 - C_{20} 杂环基取代的 C_1 - C_{12} 烷基。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 $-OR^{10}$ 选自以下结构:

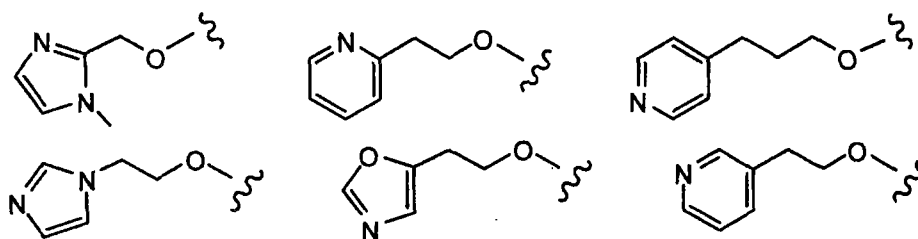


其中波浪线为与喹啉环的连接位置。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为甲氧基和 R^2 为 3-吗啉代丙氧基。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的一个或两者为 $-OR^{10}$, 其中 R^{10} 为由 C_1 - C_{20} 杂芳基取代的 C_1 - C_{12} 烷基, 其中所述杂芳基由 C_1 - C_6 烷基任选取代。

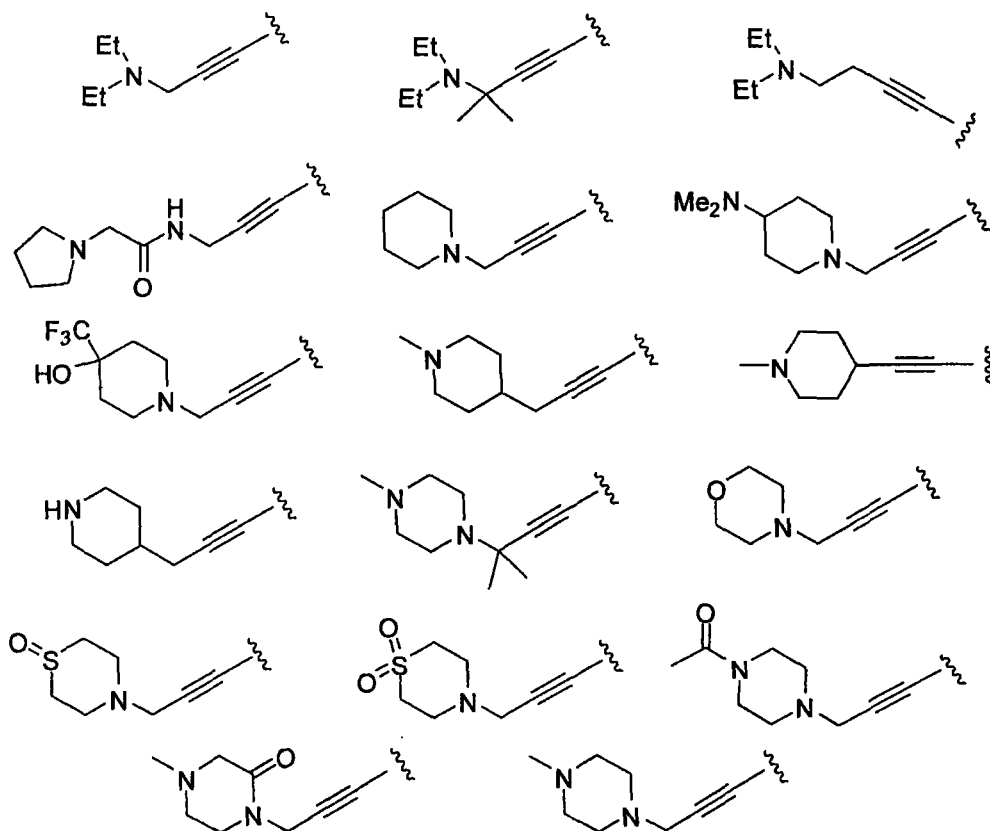
10. 权利要求 9 的化合物, 其中 $-OR^{10}$ 选自以下结构:



其中波浪线为与噻啉环的连接位置。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的一个或两者独立地选自 $-(CR^{14}R^{15})_t-NR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})NR^{10}R^{11}$ 或 $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$ 取代的链炔基。

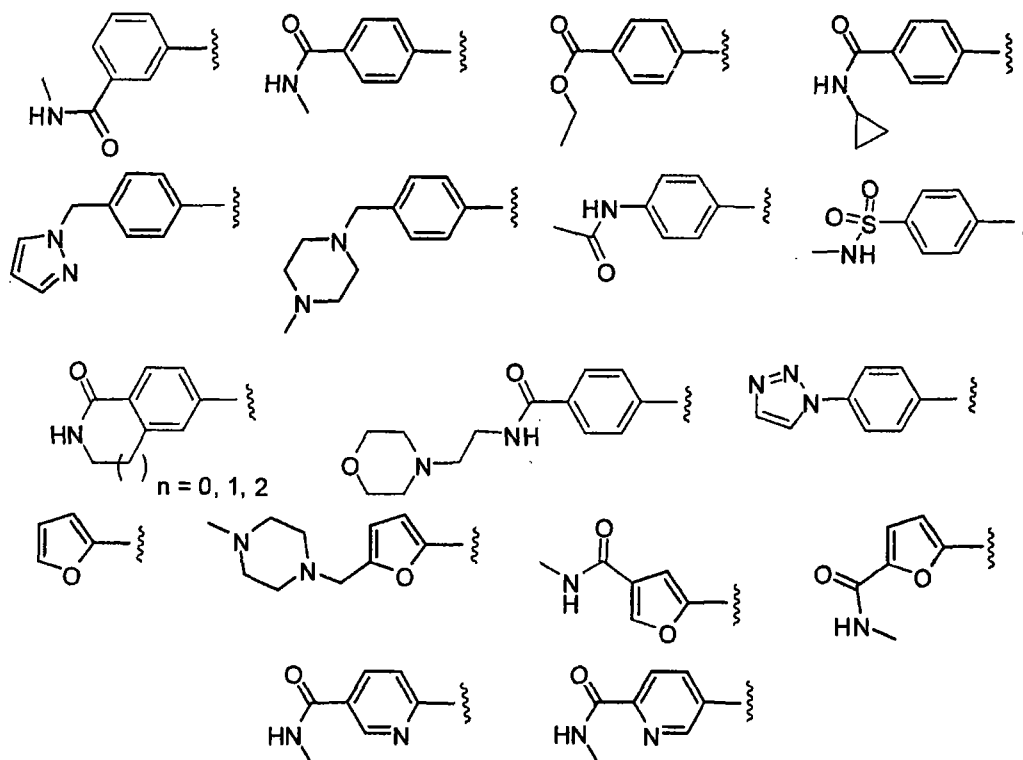
12. 权利要求 11 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的一个或两者独立地选自以下结构:



13. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的一个或两者独立地选自任选取代的芳基或杂芳基。

14. 权利要求 13 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的一个或两者独立地

选自:



15. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的一个或两者独立地选自 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 或 $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$ 。

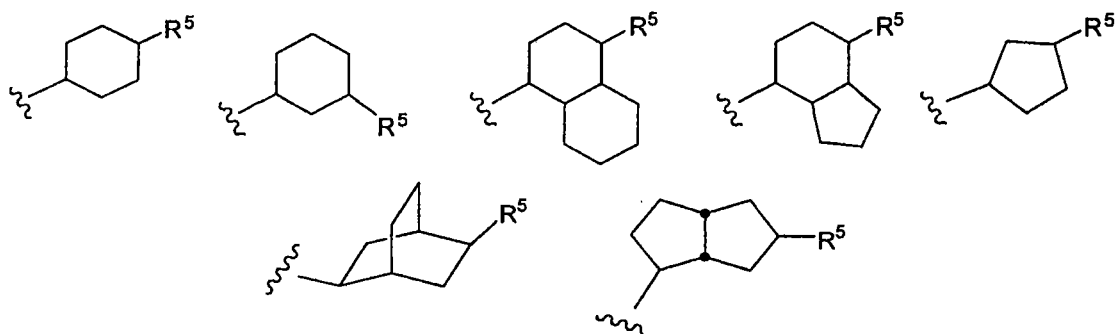
16. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的一个或两者独立地选自被一个或多个独立地选自 OR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、杂环基和杂芳基任选取代的烷基。

17. 权利要求 16 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的一个或两者独立地选自甲基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 和 $-CH(OH)CH_2OH$ 。

18. 权利要求 1 的化合物, 其中每一个 R^4 为 H。

19. 权利要求 1 的化合物, 其中 $L-R^5$ 为 $(C_3-C_{12}$ 碳环基)- R^5 。

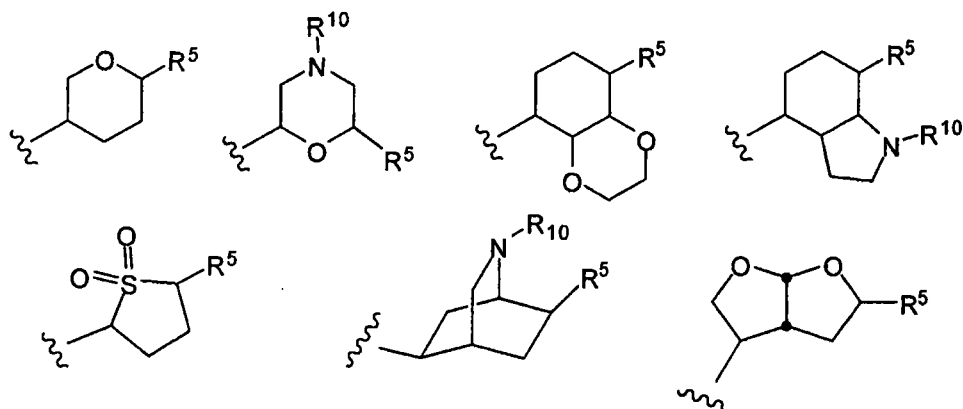
20. 权利要求 19 的化合物, 其中 $L-R^5$ 选自以下结构:



其中波浪线表示与喹啉环的 4-氧基位置的连接点。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中 $L-R^5$ 为 $(C_2-C_{20}$ 杂环基)- R^5 。

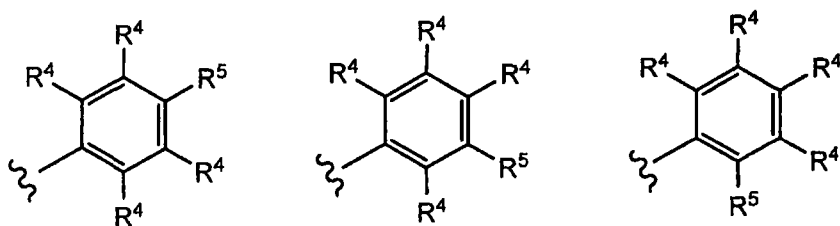
22. 权利要求 21 的化合物, 其中 $L-R^5$ 选自以下结构:



其中波浪线表示与喹啉环的 4-氧基位置的连接点。

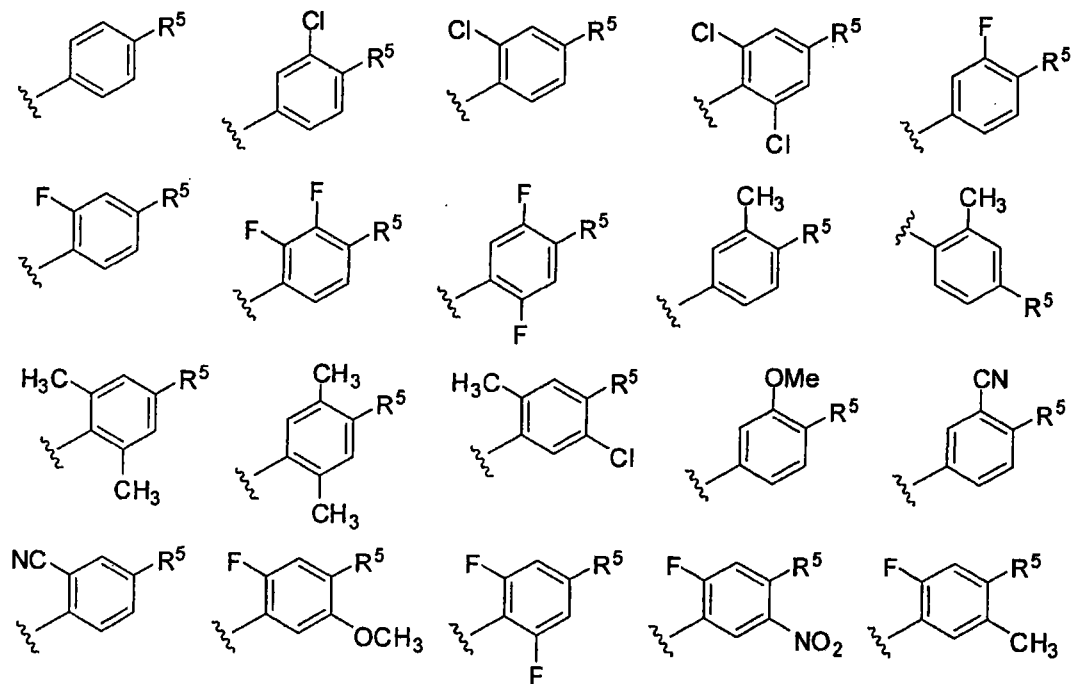
23. 权利要求 1 的化合物, 其中 $L-R^5$ 为 $(C_6-C_{20}$ 芳基)- R^5 。

24. 权利要求 23 的化合物, 其中 $L-R^5$ 选自以下结构:

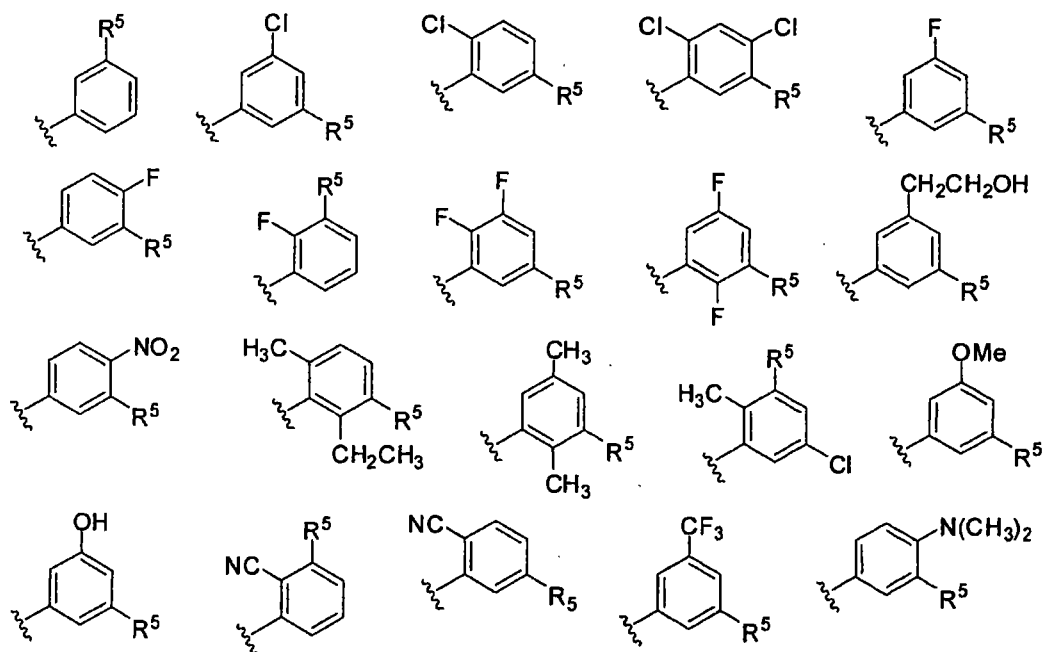


其中波浪线表示与喹啉环的 4-氧基位置的连接点并且各个 R^4 相互独立。

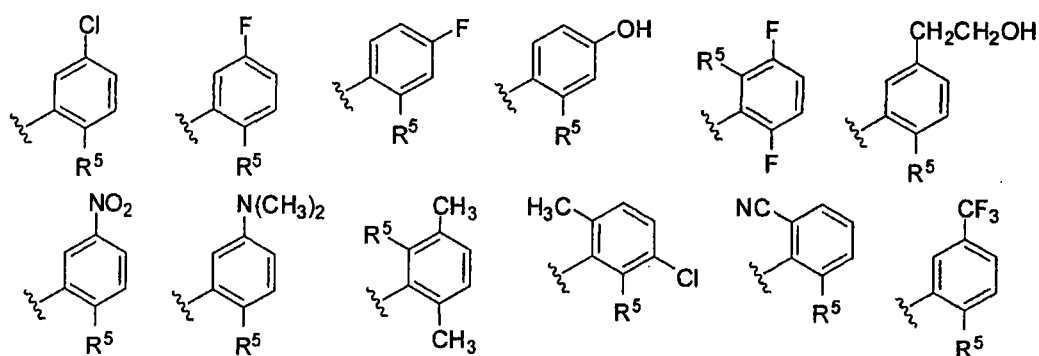
25. 权利要求 24 的化合物, 其中 $L-R^5$ 选自以下结构:



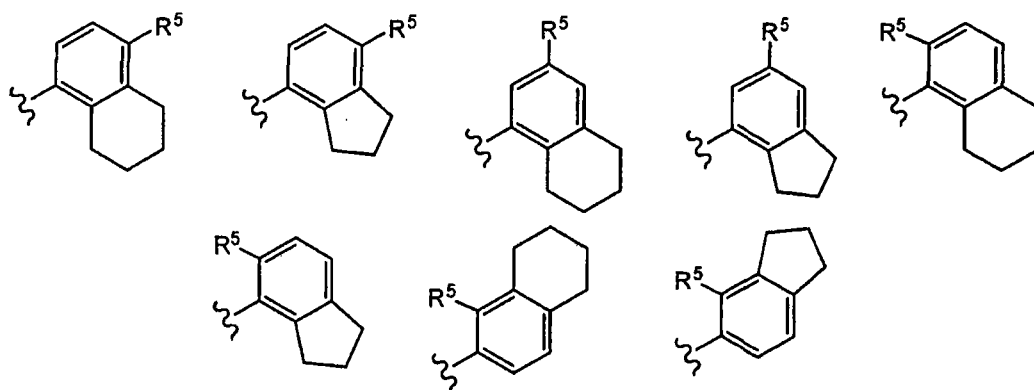
26. 权利要求 24 的化合物, 其中 L-R⁵ 选自以下结构:



27. 权利要求 24 的化合物, 其中 L-R⁵ 选自以下结构:

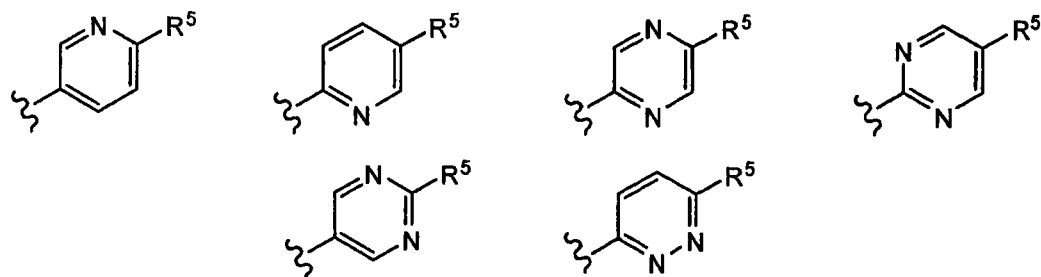


28. 权利要求 23 的化合物, 其中 $L-R^5$ 选自以下结构:



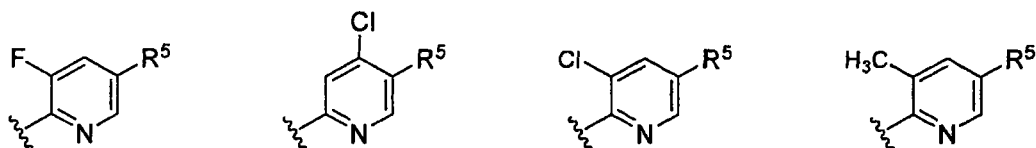
29. 权利要求 1 的化合物, 其中 $L-R^5$ 为 $(C_1-C_{20}$ 杂芳基)- R^5 。

30. 权利要求 29 的化合物, 其中 $L-R^5$ 选自以下结构:

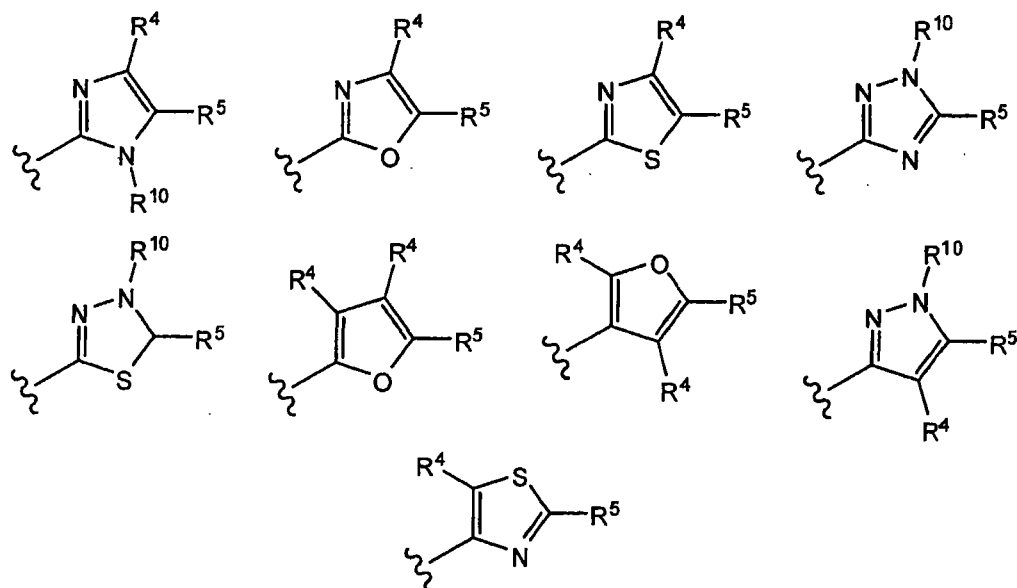


其中波浪线表示与喹啉环的 4-氧基位置的连接点。

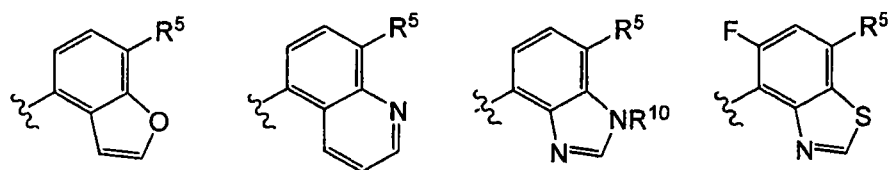
31. 权利要求 30 的化合物, 其中 $L-R^5$ 选自以下结构:



32. 权利要求 29 的化合物, 其中 L-R⁵选自以下结构:

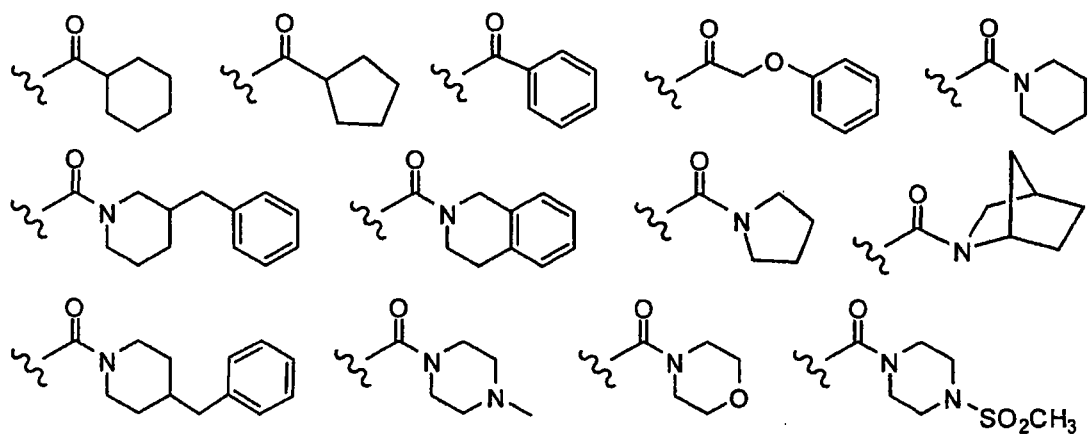


33. 权利要求 29 的化合物, 其中 L 选自以下结构:



34. 权利要求 24 的化合物, 其中 R^5 为 $-C(=Y)R^{13}$ 。

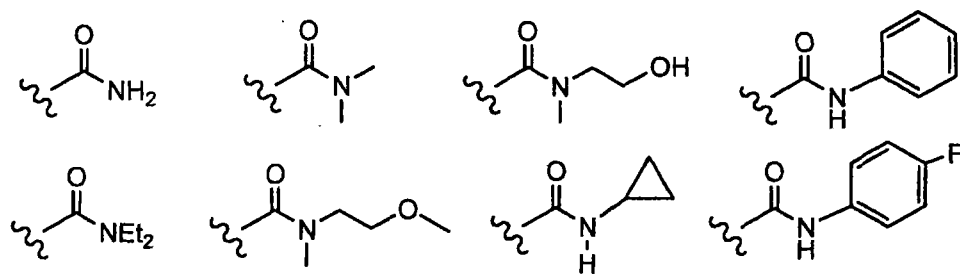
35. 权利要求 34 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:



其中波浪线表示与 L 的连接点。

36. 权利要求 24 的化合物, 其中 R^5 为 $-C(=Y)NR^{10}R^{13}$ 。

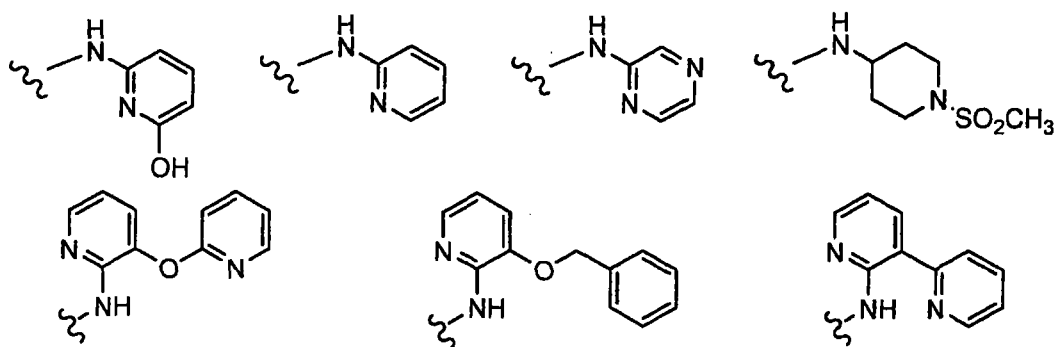
37. 权利要求 36 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:



其中波浪线表示与 L 的连接点。

38. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 为 $-NR^{10}R^{13}$ 。

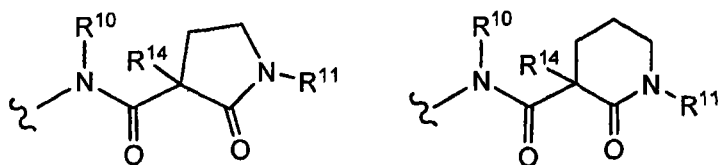
39. 权利要求 38 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:



其中波浪线表示与 L 的连接点。

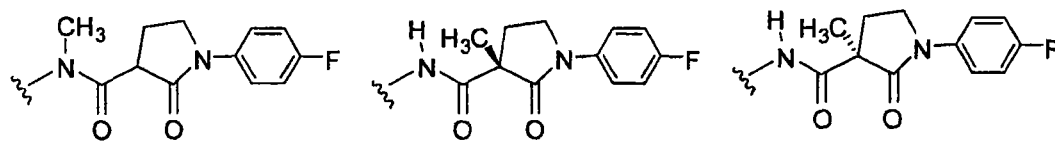
40. 权利要求 24 的化合物, 其中 R^5 为 $-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})C(=Y^2)NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{15} 和 R^{10} 任选地与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂环, 并且其中 R^{14} 和相邻的饱和环碳与它们连接的原子一起任选地形成稠合的环丙基环。

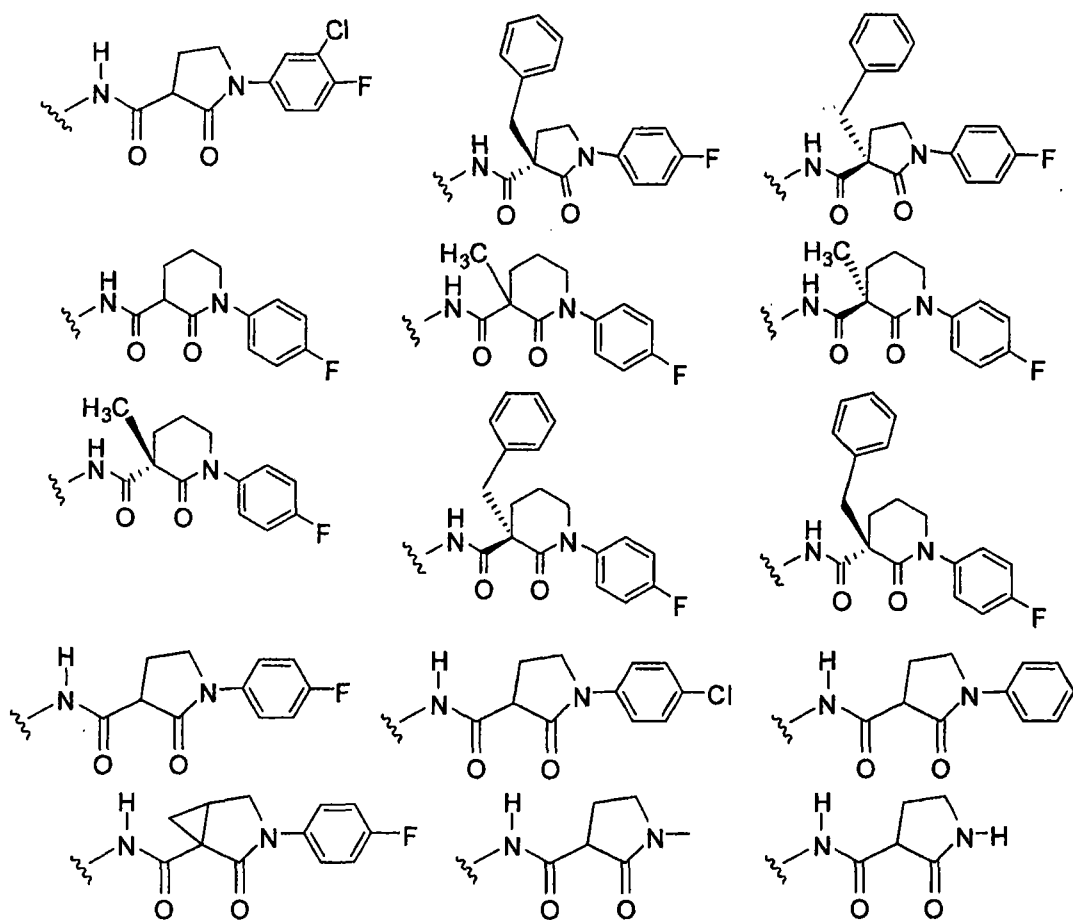
41. 权利要求 40 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:



其中波浪线表示与 L 的连接点。

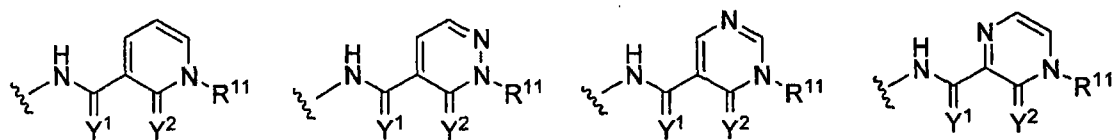
42. 权利要求 41 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:





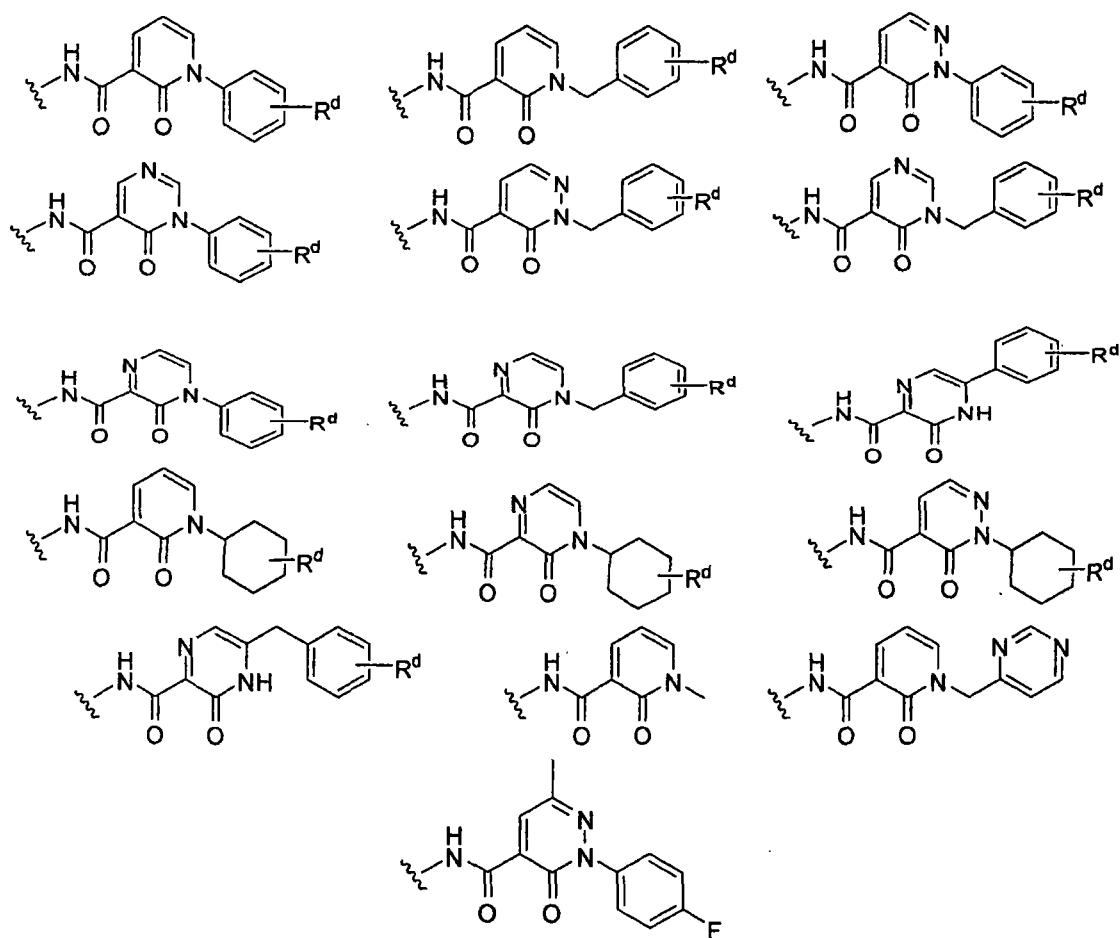
43. 权利要求 40 的化合物, 其中 R^4 不存在并且 R^{10} 和 R^{15} 与它们连接的氮原子一起形成任选地具有另外的环氮原子的杂芳基环。

44. 权利要求 43 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:



其中 Y^1 和 Y^2 独立地选自 O 和 S; 并且其中波浪线表示与 L 的连接点。

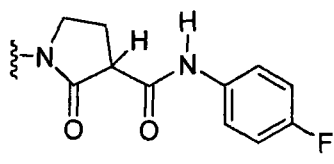
45. 权利要求 43 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:



其中环己基和苯基被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 NR^aR^b 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{CR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 链炔基、 $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ 芳基和 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 杂芳基的 R^d 基团任选取代。

46. 权利要求 24 的化合物, 其中 R^5 为 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}^1)(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{C}(=\text{Y}^2)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, 其中 R^{12} 和 R^{14} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂环。

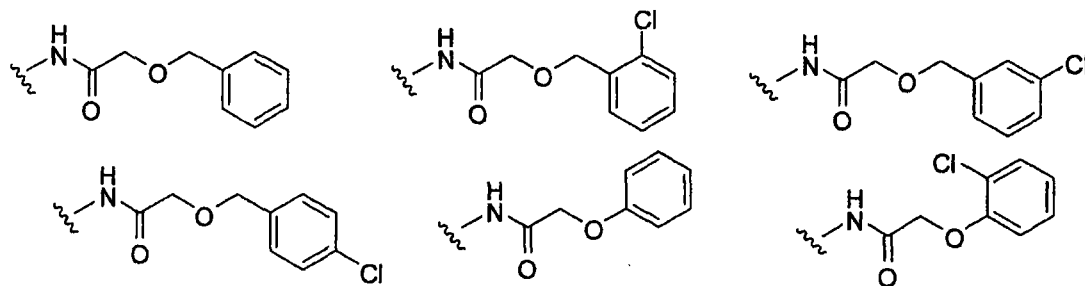
47. 权利要求 46 的化合物, 其中 R^5 为

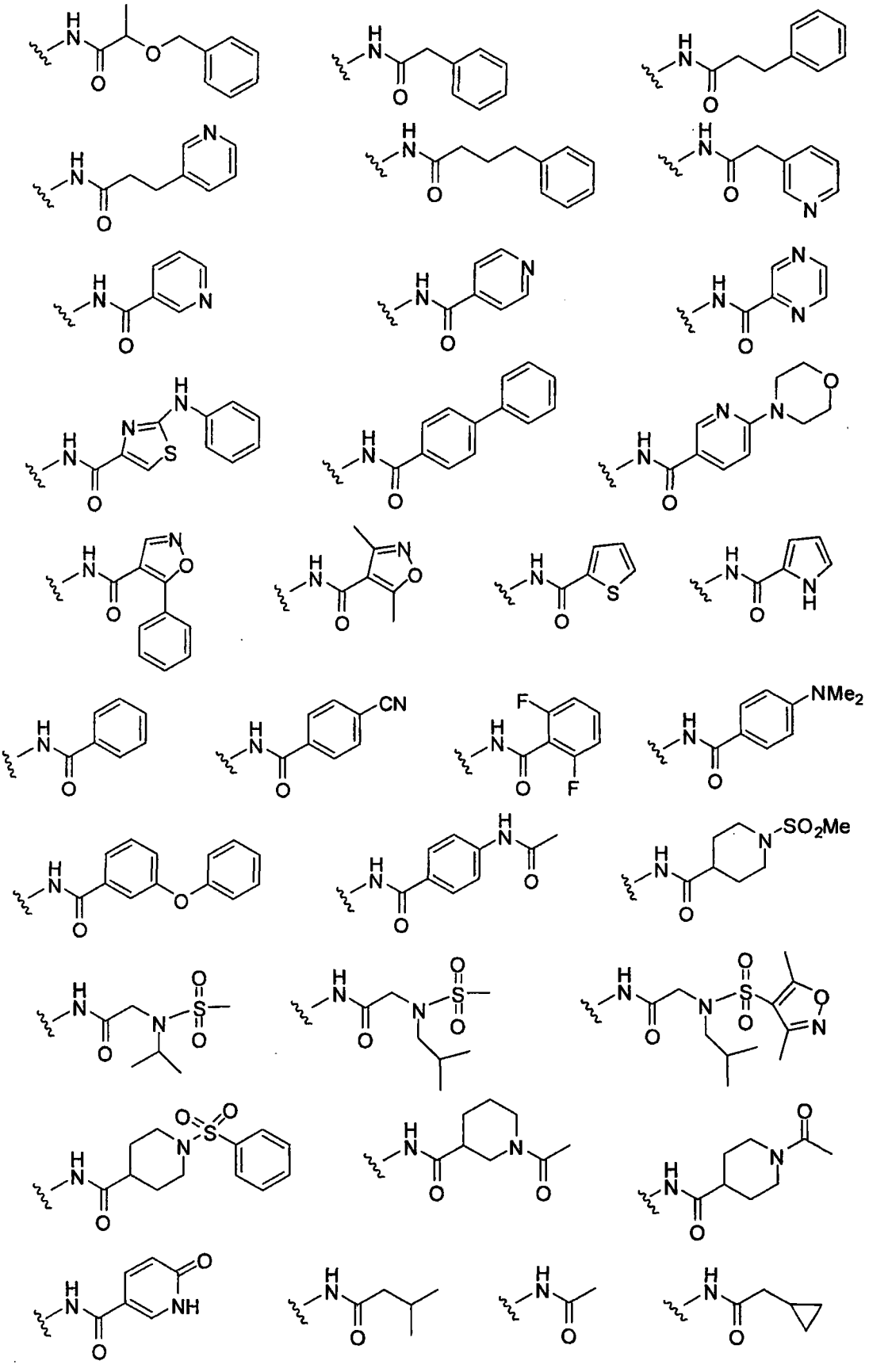


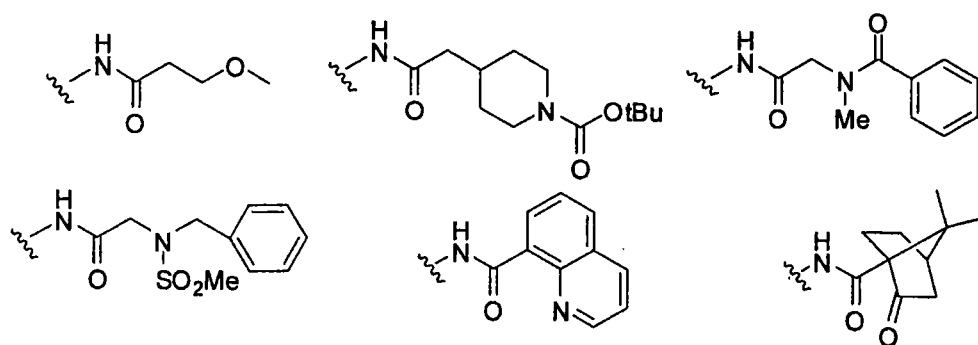
48. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 为 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{13}$, 其中 R^{13} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{-O-(CR}^{14}\text{R}^{15})_m\text{-芳基}$ 、 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{-芳基}$ 、

(CR¹⁴R¹⁵)-杂芳基、(CR¹⁴R¹⁵)-杂环基、(CR¹⁴R¹⁵)-N(SO₂R^a)(CR¹⁴R¹⁵)R¹¹或(CR¹⁴R¹⁵)NR¹⁰C(=O)-芳基，其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分被任选取代。

49. 权利要求 48 的化合物，其中 R⁵ 选自以下结构：



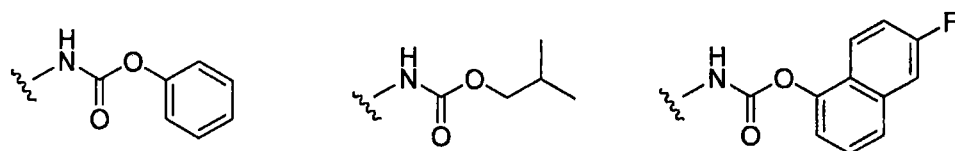




其中波浪线表示与 L 的连接点。

50. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 为 $-NR^{10}C(=Y)OR^{13}$ 。

51. 权利要求 50 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:

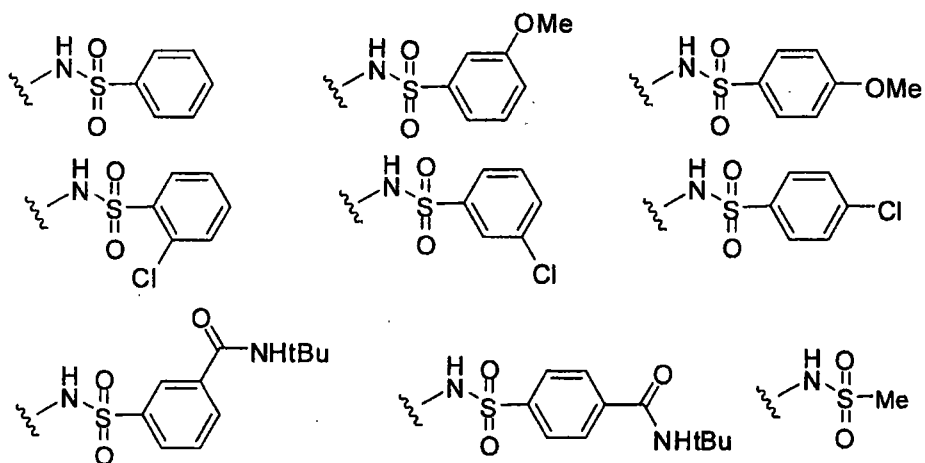


其中波浪线表示与 L 的连接点。

52. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 为 $-NR^{12}SO_2R^{10}$ 。

53. 权利要求 52 的化合物, 其中 R^{10} 为烷基或任选取代的芳基。

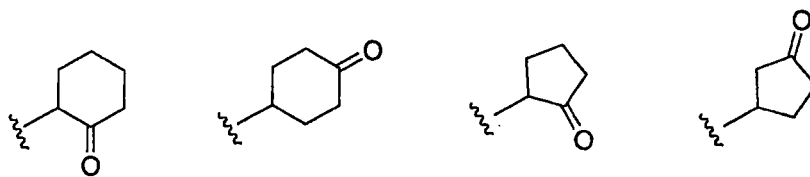
54. 权利要求 53 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:



其中波浪线表示与 L 的连接点。

55. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 为取代的碳环基。

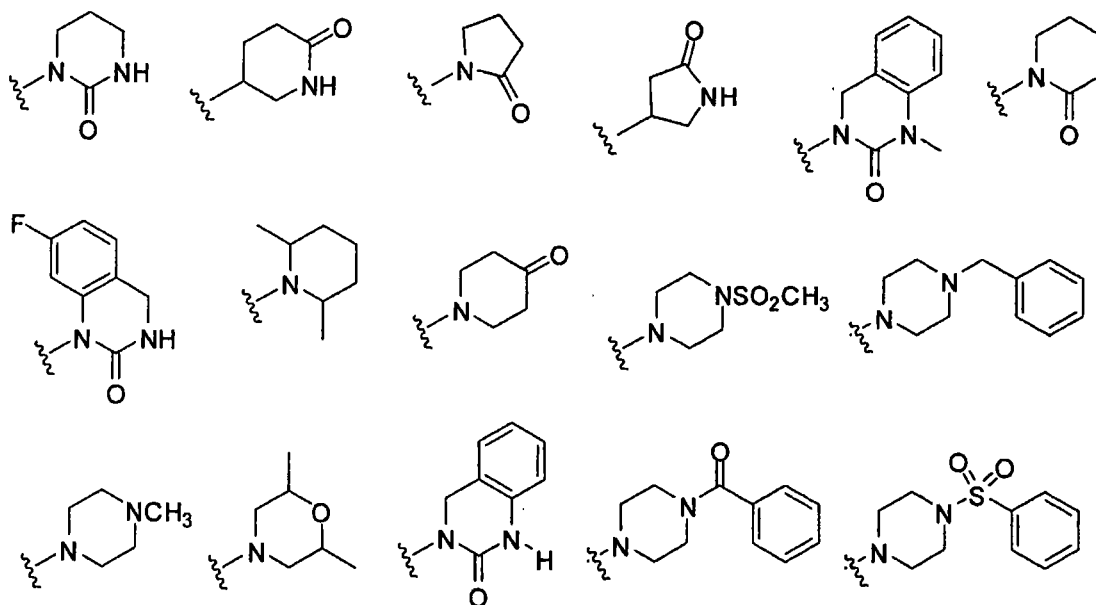
56. 权利要求 55 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:



其中波浪线表示与 L 的连接点。

57. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 为取代的杂环基。

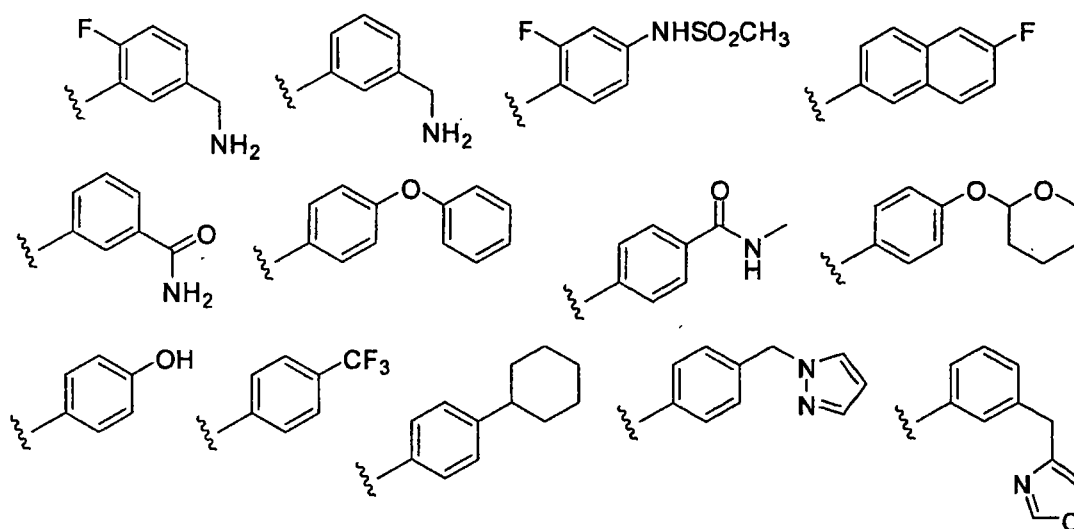
58. 权利要求 57 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:



其中波浪线表示与 L 的连接点。

59. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 为任选取代的芳基。

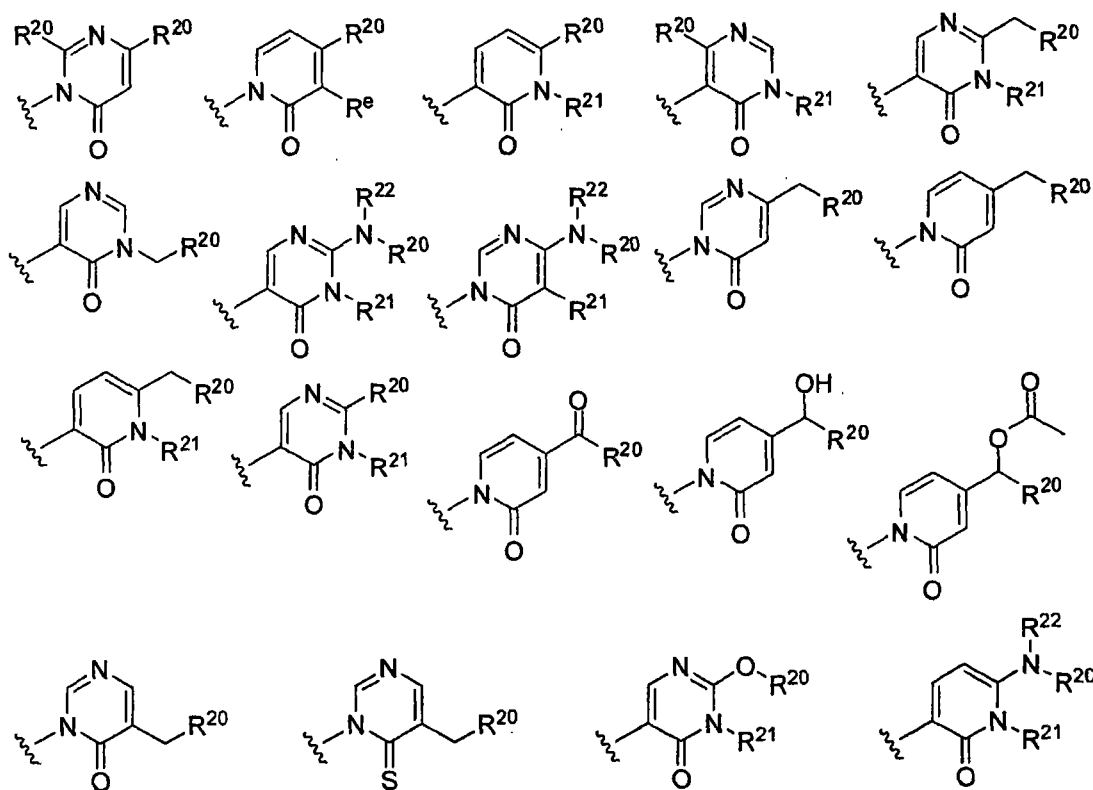
60. 权利要求 59 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:



其中波浪线表示与 L 的连接点。

61. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 为任选取代的杂芳基。

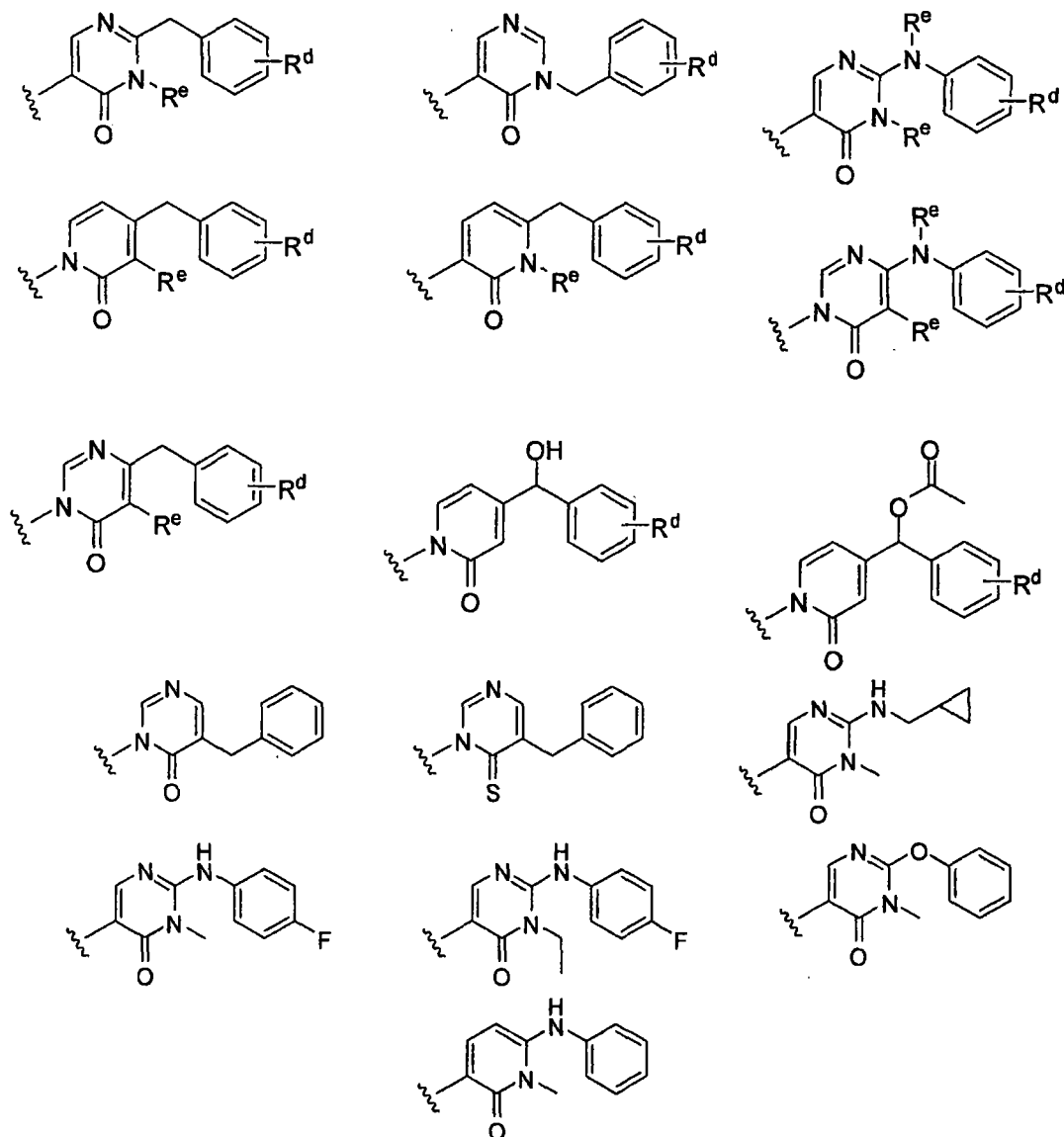
62. 权利要求 61 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:



其中 R^{20} 为 H, C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{20} 芳基或 C_1 - C_{20} 杂芳基, 并且 R^{21} 和 R^{22} 独立地选自 H 或 C_1 - C_{12} 烷基, 其中所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br、I 和 C_1 - C_{12} 烷基的基团任选取代; 每一个 R^e 独立地为 H 或 C_1 - C_4 烷基; 并且其中波浪线表示与 L 的连接点。

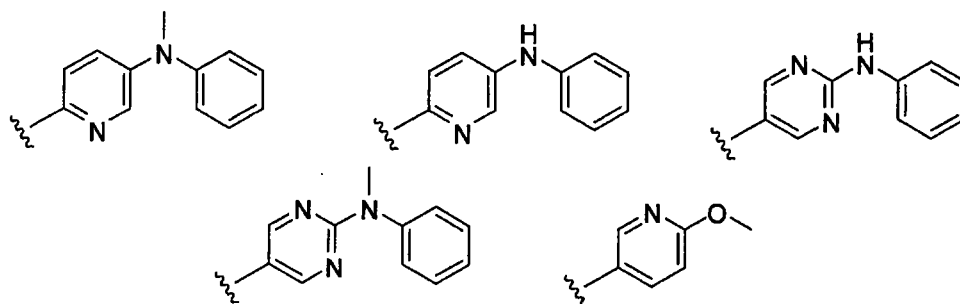
63. 权利要求 62 的化合物, 其中 R^{20} 为 H。

64. 权利要求 61 的化合物, 其中 R^5 选自以下结构:



其中苯基被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、CF₃、SO₂R^c、CN、OR^a、NR^aR^b、C(=O)NR^aR^b、CR^aC(=O)R^b、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₂-C₈ 链炔基、C₆-C₂₀ 芳基和 C₁-C₂₀ 杂芳基的 R^d 基团任选取代；并且每一个 R^e 独立地为 H 或 C₁-C₄ 烷基。

65. 权利要求 61 的化合物，其中 R⁵ 选自：



66. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:

- 1) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-胺;
- 2) 3-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-6-苄基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- 3) 1-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-(2-甲基)苄基)-5-甲基-嘧啶-6-酮;
- 4) 5-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-乙基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 5) N-(4-(7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-2,3-二氢-3-氧代吡嗪-4-甲酰胺;
- 6) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺;
- 7) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-苄基-3,4-二氢-3-氧代吡嗪-2-甲酰胺;
- 8) N-(6-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-2,3-二氢-3-氧代吡嗪-4-甲酰胺;
- 9) N-(4-(7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-2,3-二氢-3-氧代吡嗪-4-甲酰胺;
- 10) 2-(4-氟苯基氨基)-5-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮;

- 11) 5-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-(环丙基甲基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮;
- 12) 5-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-苄基-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮;
- 13) 1-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)-1,2-二氢-2-氧代吡啶-3-甲酰胺;
- 14) 3-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-苄基嘧啶-4(3H)-酮;
- 15) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺;
- 16) 3-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 17) 3-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-6-苄基嘧啶-4(3H)-酮;
- 18) 3-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-6-苄基-5-甲基嘧啶-4(3H)-酮;
- 19) (4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)(3-苄基哌啶-1-基)甲酮;
- 20) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1,2-二氢-1-甲基-2-氧代吡啶-3-甲酰胺;
- 21) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚烷-1-甲酰胺;
- 22) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)乙酰胺;
- 23) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-2,3-二氢-3-氧代哒嗪-4-甲酰胺;
- 24) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)喹啉-8-甲酰胺;

- 25) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1,2-二氢-2-氧代-1-((嘧啶-4-基)甲基)吡啶-3-甲酰胺;
- 26) 1-(4-氟苄基)-N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1,2-二氢-2-氧代吡啶-3-甲酰胺;
- 27) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1-苄基-1,2-二氢-2-氧代吡啶-3-甲酰胺;
- 28) 5-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 29) 3-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)-5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 30) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代吡啶-3-甲酰胺;
- 31) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢-2-氧代吡啶-3-甲酰胺;
- 32) 3-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮;
- 33) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺;
- 34) 1-(4-氟苄基)-N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1,2-二氢-2-氧代吡啶-3-甲酰胺;
- 35) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1-苯基吡咯烷-3-甲酰胺;
- 36) 5-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)-2-苄基嘧啶-4(3H)-酮;
- 37) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺;
- 38) N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺;

- 39) 5-(4-(7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-苄基嘧啶-4(3H)-酮;
- 40) 5-(4-(7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-苄基嘧啶-4(3H)-酮;
- 41) 3-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 42) 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺;
- 43) 3-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 44) 3-(3,4-二甲基苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 45) 3-(4-氯-2,6-二氟苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 46) 3-(2-氯-4-氟苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 47) 3-(3,4-二氯苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 48) N-(2-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-6-基)噻吩-3-甲酰胺;
- 49) 5-(4-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-苄基嘧啶-4(3H)-酮;
- 50) 3-(4-(三氟甲基)苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 51) 3-(4-甲苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 52) 3-(4-氟苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;

- 53) 3-(2-氟苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 54) 3-(4-氯苄基)-5-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 55) 5-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-苄基嘧啶-4(3H)-酮;
- 56) (4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)(4-苄基哌啶-1-基)甲酮;
- 57) (4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)(3-苄基哌啶-1-基)甲酮;
- 58) 3-(4-氯苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 59) 3-(3-氯苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 60) 3-(2-甲基苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 61) 3-(2-氯苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 62) 5-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-苄基嘧啶-4(3H)-酮;
- 63) 3-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-6-苄基吡啶-2(1H)-酮;
- 64) 1-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-苄基吡啶-2(1H)-酮;
- 65) 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-甲基-N-苯基嘧啶-2-胺;
- 66) 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-苯基嘧啶-2-胺;
- 67) 4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-(2-四氢-2H-吡喃基)-苯

酚;

- 68) 4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-环丙基苯甲酰胺;
- 69) 4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-苄基-1H-吡唑;
- 70) 4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-环己基苯;
- 71) 4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-苯基甲基磺酰胺;
- 72) 4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-苯氧基苯
- 73) 4-(2-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉
- 74) 2-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁基酯;
- 75) 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-苄基嘧啶-4(3H)-酮;
- 76) 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-苄基嘧啶-4(3H)-酮;
- 77) 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- 78) 3-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-6-苄基吡啶-2(1H)-酮;
- 79) (1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-1,2-二氢-2-氧代吡啶-4-基)(苯基)甲基乙酸酯;
- 80) 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-(羟基(苯基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- 81) 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-(4-苯基甲酮)吡啶-2(1H)-酮;
- 82) 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- 83) 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- 84) 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-苄基吡啶-2(1H)-酮; 和

85) 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮。

67. 一种药用组合物，其包含权利要求 1 的化合物。

68. 权利要求 67 的组合物，所述组合物还包含选自抗增殖药、抗炎药、免疫调节剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的药物、用于治疗肝疾病的药物、抗病毒药物、用于治疗血液病的药物、用于治疗糖尿病的药物或用于治疗免疫缺陷症的另外的治疗药物。

69. 一种组合物，其包含以可检测性地抑制 Met 激酶活性的量存在的权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体、辅助剂或媒介物。

70. 一种在患者中治疗或减轻选自癌症、中风、糖尿病、肝肿大、心血管疾病、阿尔茨海默氏病、囊性纤维变性、病毒性疾病、自身免疫病、动脉粥样硬化、再狭窄、牛皮癣、变应性疾病、炎症、神经病、激素相关疾病、与器官移植相关的病症、免疫缺陷症、破坏性骨病、增殖性疾病、感染性疾病、与细胞死亡相关的病症、凝血酶诱导的血小板聚集、慢性骨髓性白血病(CML)、肝病、涉及 T 细胞激活的病理性免疫性病症和 CNS 紊乱的疾病或病症的严重性的方法，该方法包括给予所述患者权利要求 1 的化合物的步骤。

71. 一种在需要这样治疗的哺乳动物中治疗癌症的方法，该方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

72. 权利要求 71 的方法，其中癌症选自乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖泌尿道癌症、食管癌、喉癌、成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡样癌、未分化性癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆道癌、肾癌、脊髓病、淋巴系统疾病、毛细细胞瘤、口腔和咽(口)癌、唇癌、舌癌、口腔癌、咽癌、小肠癌、结肠直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌症、何杰金氏病和白血病。

73. 一种制备药用组合物的方法，该方法包括使权利要求 1 的化

合物与药学上可接受载体混合。

74. 权利要求 1 的化合物在制备用于预防性或疗效性治疗癌症的药物中的用途。

75. 权利要求 1 的化合物在治疗癌症中的用途。

76. 一种抑制或调节受体酪氨酸激酶活性的方法，该方法包括使激酶与有效抑制量的权利要求 1 的化合物接触。

77. 权利要求 76 的方法，其中所述激酶为 c-Met。

78. 一种用于在哺乳动物中抑制或调节受体酪氨酸激酶活性的方法，该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

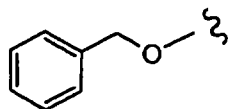
79. 权利要求 78 的方法，其中受体酪氨酸激酶为 c-Met。

80. 一种用于治疗 c-Met 介导的病症的药剂盒，该药剂盒包含

- a) 包含权利要求 1 的化合物的第一种药用组合物；和
- b) 使用说明书。

81. 权利要求 80 的药剂盒，其还包含(c) 第二种药用组合物，其中第二种药用组合物包含具有抗过度增殖活性的第二种化合物。

82. 权利要求 1 的化合物，其中-OR¹⁰选自以下结构：



83. 权利要求 1 的化合物，其选自 3-苄基-5-(4-(7-(苄氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮。

喹啉化合物和使用方法

发明领域

[0001]本发明涉及具有蛋白酪氨酸激酶活性的喹啉化合物。喹啉化合物可以用于治疗哺乳动物的过度增殖性疾病，例如癌症。本发明也涉及药用组合物和制剂、合成方法以及例如治疗过度增殖性疾病的使用方法。

发明背景

[0002] Met 酪氨酸激酶为一种肝细胞生长因子的高亲和力跨膜受体(HGF, Bottaro 等 (1991) Science 251:802-804)。Met 被克隆、命名 (Cooper 等 (1984) 311:29-33)和鉴定为癌基因(Park 等 (1986) Cell 45:895-904)。当过度表达或者突变被下调时，Met 受体酪氨酸激酶导致肿瘤生长和侵袭(Cristiani 等 (2005) Biochem. 44:14110-14119)。通过配体 HGF (也称为 Scatter 因子)刺激 Met，启动多种生理过程，包括细胞增殖、弥散、成形分化、血管生成、伤口愈合、组织再生和胚胎发育(Parr 等 (2004) Clin. Cancer Res. 10(1, Pt. 1) 202-211; Comoglio 等 (2002) J. Clin. Invest. 109:857-862; Maulik 等 (2002) Cytokine Growth Factor Reviews 13:41-59; Hecht 等 (2004) Cancer Res. 64(17):6109-6118)。肝细胞生长因子刺激后，受体 c-Met 通过网格蛋白包衣的小泡迅速内在化并且通过早期的内涵体腔运输。c-Met 逐渐聚集在核周区，它部分包括高尔基体(Kermorgant 等(2003) J. of Biol. Chem. 278(31):28921-28929)。

[0003]现象: Met 和/或 HGF 的下调或者调节异常; Met 过度表达; 和 Met 突变与不受控制的细胞增殖和生存有关。这样的因素在早期肿瘤发生、肿瘤细胞的侵袭生长和转移中起关键作用

(Danilkovitch-Miagkova 等 (2002) *J. Clin. Invest.* 109 (7): 863-867; Di Renzo 等(1994) *Int. J. Cancer* 58:658-662; Matsumoto 等(1994) *J. Biol. Chem.* 269:31807-31813; Tusolino 等(1998) *J. Cell Biol.* 142:1145-1156; Jeffers 等(1996) *Mol. Cell. Biol.* 16:1115-1125; Wong 等(2004) *Exper. Cell Res.* 299(1):248-256; Konda 等(2004) *J. Urology* 171(6), Pt. 1: 2166-2170; Heideman 等(2004) *J. Gene Med.* 6(3):317-327; Ma 等(2003) *Cancer Res.* 63(19):6272-6281; Maulik 等(2002) *Clin. Cancer Res.* 8:620-627), 使 Met 成为抗癌药物开发的重要靶标(Cohen, P. (2002) *Nat. Rev. Drug Discovery* 1:309-315)。Met 和 HGF 的过度表达与预后诊断不良有关。

[0004]许多证据支持了 HGF 作为癌症发生、癌症侵袭和转移的调节剂的作用(综述参见: Herynk, M.H.和 Radinsky, R. (2000) *In Vivo* 14:587-596; Jiang 等(1999) *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 29:209-248; Longati (2001) *Curr. Drug Targets* 2:41-55; Maulik 等, (2002) *Cytokine Growth Factor Rev.* 13:41-59; Parr, C 和 Jiang, W.G., (2001) *Histol. Histopathol.* 16:251-268)。证实肿瘤细胞增殖、生存和侵袭的抑制作用与抑制 Met 结合于 HGF 和 Met 受体二聚化有关的最近数据(Furge 等 (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:10722-10727; Michieli 等(2004) *Cancer Cell* 6:61-73)证实了 Met 在肿瘤形成中的相关性并且提供了用于抗肿瘤疗法例如抗多发性骨髓瘤(Hov 等.(2004) *Clin. Cancer Res.* 10(19): 6686-6694)的小分子化合物发展的概念的其他的证据。抑制 Met 在肿瘤异种移植小鼠模型上导致减慢肿瘤生长。c-Met 的特异性抗体已被表达以阻断 HGF 与 c-Met 的结合(US 2005/0037431、US 2004/0166544)。c-Met 也在非小细胞肺癌和小细胞肺癌细胞两者、肺癌、乳腺癌、结肠和前列腺癌中过度表达(Herynk 等(2003) *Cancer Res.* 63(11):2990-2996; Maulik 等(2002) *Clin. Cancer Res.* 8:620-627)。由于 c-Met 似乎在多种肿瘤的肿瘤形成中起重要作用, 多种抑制策略已被用于治疗学上靶向于该受体酪氨酸激酶。抑制蛋白质-酪氨酸激酶

c-Met 用于抑制肿瘤生长和侵袭的有用性已在许多已知证实的临床前实验中得到显示(Abounader 等(1999) J. Natl. Cancer Inst. 91:1548-1556; Laterra 等(1997) Lab. Invest. 76:565-577; Tomioka, D. (2001) Cancer Res. 61:7518-7524; Wang 等(2001) J. Cell Biology 153:1023-1033)。

[0005]蛋白激酶(PK)为通过 ATP 的末端(γ)磷酸酯转移催化蛋白质的酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基上的羟基磷酸化的酶。通过信号转导途径, 这些酶调节细胞生长、分化和增殖, 即实质上细胞周期的所有方面不管怎样依赖于 PK 活性。另外, 异常 PK 活性与疾病的宿主相关, 范围从相对非生命威胁的疾病例如牛皮癣乃至极度致命性疾病例如成胶质细胞瘤(脑癌)。蛋白激酶包括两类: 蛋白酪氨酸激酶(PTK)和丝氨酸-苏氨酸激酶(STK)。

[0006]PTK 活性的主要方面之一是它们参与为细胞-表面蛋白的生长因子受体。当通过生长因子配体结合时, 生长因子受体转变为活化形式, 后者与细胞膜内表面的蛋白相互作用。这导致受体和其他蛋白的酪氨酸残基磷酸化并且导致与多种细胞质信号分子的复合物在细胞内形成, 结果, 影响多种细胞反应例如细胞分裂(增殖)、细胞分化、细胞生长, 代谢作用表达为细胞外微环境等。对更完全的讨论, 参见 Schlessinger 和 Ullrich, (1992) Neuron 9:303-391, 其通过参考结合到本文中, 包括任何绘图, 好像在此完整阐述的那样。

[0007]具有 PTK 活性的生长因子受体称为受体酪氨酸激酶(RTK, Plowman 等(1994) DN&P, 7(6):334-339), 其包括一个大家族的具有多样性生物活性的跨膜受体。Met 为酪氨酸激酶生长因子受体家族的成员之一, 并且经常称为 c-Met 或者人肝细胞生长因子受体酪氨酸激酶(hHGFR)。c-Met 的表达被认为在初期肿瘤生长和转移中起作用(Kim 等. Clin. Cancer Res. (2003) 9(14):5161-5170)。

[0008]通过调节 HGF β 链结合于 c-Met 可以影响 HGF/c-met 信号途径的调节。在具体的实施方案中, 酶原样形式的 HGF β 突变体显示使 Met 结合比野生型丝氨酸蛋白酶样形式的亲和性低 14 倍, 提示最

佳相互作用由在单链形式的裂解下的构象变化引起(US 2005/0037431)。相应于丝氨酸蛋白酶的活性位点和激活域的 HGF β 区域的广泛突变显示出 38 个纯化的两链 HGF 突变体中有 17 个导致损伤的细胞迁移或者 Met 磷酸化但没有丧失 Met 结合。然而,减少的生物活性与试验中减少的 Met 结合于其自身相应的 HGF β 突变体密切相关,消除了显性的 α -链结合作用。

[0009]蛋白酪氨酸激酶(PTK)为控制细胞增殖和分化的信号途径的关键成分。PTK 可以细分为两大家族,受体酪氨酸激酶(RTK)和非受体酪氨酸激酶(NRTK)。RTK 跨越质膜并且包含其结合配体的细胞外区域和细胞内部分,后者具有催化活性和调节序列。大多数 RTK,象肝细胞生长因子受体 c-Met,具有单一多肽链并且在不存在配体下为单体。结合于 RTK 的胞外部分的配体使单体的受体二聚化,导致细胞质部分的特异性酪氨酸残基自磷酸化(综述参见: Blume-Jensen, P. 和 Hunter, T., Nature (2001) 411:355- 365; Hubbard, S.R.等, J. Biol. Chem. 273 (1998) 11987-11990; Zwick, E.等, Trends Mol. Med. (2002) 8:17-23)。通常,酪氨酸自磷酸化或者刺激受体的内在催化激酶活性或者生成包括磷酸酪氨酸识别域在内的下游信号蛋白的募集位点,例如 Src 同源 2 (SH2)域或者磷酸化酪氨酸-结合(PTB)域。

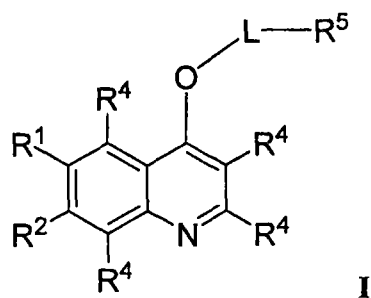
[0010]c-Met 抑制剂已被报道(US 5792783、US 5834504、US 5880141、US 6297238、US 6599902、US 6790852、US 2003/0125370、US 2004/0242603、US 2004/0198750、US 2004/0110758、US 2005/0009845、US 2005/0009840、US 2005/0245547、US 2005/0148574、US 2005/0101650、US 2005/0075340、US 2006/0009453、US 2006/0009493、WO 98/007695、WO 2003/000660、WO 2003/087026、WO 2003/097641、WO 2004/076412、WO 2005/004808、WO 2005/121125、WO 2005/030140、WO 2005/070891、WO 2005/080393、WO 2006/014325、WO 2006/021886、WO 2006/021881)。PHA-665752 为一个小分子的、ATP-竞争性, c-Met 催化活性以及表型例如多种肿

瘤细胞的细胞生长、细胞迁移、侵袭和成形的活性部位抑制剂(Ma 等(2005) Clin. Cancer Res. 11:2312-2319; Christensen 等(2003) Cancer Res. 63:7345-7355)。

发明概述

[0011]一方面,本发明涉及为受体酪氨酸激酶(RTK)包括 c-Met 的抑制剂的喹啉化合物。某些过度增殖性疾病的特征为 c-Met 激酶功能的过度激活,例如蛋白质的突变或者过度表达。因此,本发明的化合物用于治疗过度增殖性疾病例如癌症。

[0012]更具体地讲,本发明的一个方面提供了式 I 的喹啉化合物。



[0013]及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物、盐和药学上可接受的前药,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 L 如在此定义

[0014]本发明的另一个方面提供了包含式 I 的喹啉化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。药用组合物还可包含一种或多种选自抗增殖药、抗炎药、免疫调节剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的药物、用于治疗肝疾病的药物、抗病毒药物、用于治疗血液病的药物、用于治疗糖尿病的药物和用于治疗免疫缺陷症的另外的治疗药物。

[0015]本发明的另一个方面提供抑制 c-Met 激酶活性的方法,该方法包括使 c-Met 激酶与有效抑制量的式 I 喹啉化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或者药学上可接受的盐或前药接触。

[0016]本发明的另一个方面提供预防或治疗由 c-Met 激酶调节的疾病或病症的方法，该方法包括给予需要这样治疗的哺乳动物有效量的式 I 化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或者药学上可接受的盐或前药。这样的疾病、状况和病症的实例包括(但不限于)过度增殖性疾病(例如癌症，包括黑素瘤和其它皮肤癌)、神经变性疾病、心脏肥大、疼痛、偏头痛、神经外伤性疾病、中风、糖尿病、肝肿大、心血管疾病、阿尔茨海默氏病、囊性纤维变性、病毒性疾病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、牛皮癣、变应性疾病、炎症、神经病、激素相关疾病、与器官移植相关的病症、免疫缺陷症、破坏性骨病、增殖性疾病、感染性疾病、与细胞死亡相关的病症、凝血酶诱导的血小板聚集、慢性髓性白血病(CML)、肝病、涉及 T 细胞激活的病理性免疫性病症和 CNS 紊乱。

[0017]本发明的另一个方面提供了预防或治疗过度增殖性疾病的方法，该方法包括单独给予需要这样治疗的哺乳动物有效量的式 I 化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或者药学上可接受的盐或前药，或者与一种或多种另外的具有抗过度增殖性能的化合物联合给予。

[0018]本发明的另一个方面提供了在哺乳动物中采用本发明化合物治疗由 c-Met 调节的疾病或病症的方法。

[0019]本发明的另一个方面为本发明化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物由 c-Met 调节的疾病或病症的药物中的用途。

[0020]本发明的另一个方面包括包含式 I 化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或者药学上可接受的盐或前药、容器和任选的包装插页或标签(指示疗法)的药剂盒。

[0021]本发明的另一个方面包括式 I 化合物的制备方法、分离方法和纯化方法。

[0022]本发明的另一个优点和新特征将在随后的描述中部分地得到阐述，并且基于随后说明书的检验部分地对本领域技术人员是显而易见的。

易见的或者可通过本发明的实践领会。本发明的优点可通过在附加权利要求中具体指出的手段、联合、组合物和方法实现和达到。

例证性实施方案的详细描述

[0023]现将对本发明的某些实施方案详细作出引证，其实施例伴随结构和化学式得到图解说明。尽管本发明结合列举的实施方案得到描述，应该理解它们不打算使本发明局限于那些实施方案。恰恰相反，本发明打算包括其可包含在如由权利要求定义的本发明范围内的所有可采用的方法、修饰和等价物。本领域技术人员应认识到与在此描述的那些相似或等价的可用于本发明实践的许多方法和物质。本发明不以任何方式局限于所描述的方法和物质。即使所结合的一种或多种文献、专利和相似材料包括(但不限于)所定义的术语、用途、所描述的技术等与本申请不同或相抵触，本申请也可进行调控。

定义

[0024]如在此使用的术语“烷基”指饱和的线形或支链的 1-12 个碳原子的一价烃基，其中烷基可用以下描述的一个或多个取代基任选独立地取代。烷基的实例包括(但不限于)甲基(Me, $-\text{CH}_3$)、乙基(Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-丙基(n-Pr, 正丙基, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-丙基(i-Pr, 异丙基, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1-丁基(n-Bu, 正丁基, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu, 异丁基, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-丁基(s-Bu, 仲丁基, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu, 叔丁基, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-戊基(正戊基, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-己基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、

3-甲基-3-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-庚基、1-辛基等。

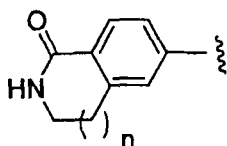
[0025]术语“链烯基”指线形或支链的 1-12 个碳原子的具有至少一个不饱和位点即碳-碳 sp^2 双键的一价烃基，其中链烯基可用在此描述的一个或多个取代基任选独立地取代并且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。实例包括(但不限于)乙烯基或乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)等。

[0026]术语“链炔基”指线形或分支的 1-12 个碳原子的具有至少一个不饱和位点即碳-碳 sp 三键的一价烃基，其中链炔基可用在此描述的一个或多个取代基任选独立地取代。实例包括(但不限于)乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、丙炔基(炔丙基, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)等。

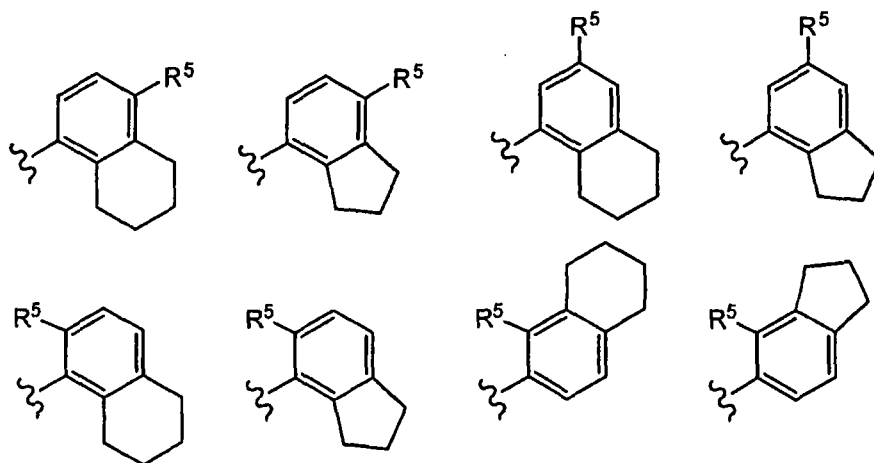
[0027]术语“碳环”、“碳环基”、“碳环”和“环烷基”指作为单环具有 3-12 个碳原子或作为双环具有 7-12 个碳原子的一价或多价非芳族的、饱和或部分不饱和的环。具有 7-12 个原子的双环碳环可重排为例如双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统，并且具有 9 或 10 个环原子的双环碳环可重排为双环[5,6]或[6,6]系统或者作为桥接的系统例如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷和双环[3.2.2]壬烷。单环碳环的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基等。

[0028]“芳基”意指通过自母体芳环系统的碳原子除去一个或多个氢原子衍生的 6-20 个碳原子的一价或多价芳烃基。一些芳基以例证性结构表示为“Ar”。芳基包括含有稠合于饱和的、部分不饱和的环或芳族碳环或者杂环的双环基团。典型的芳基包括(但不限于)衍生于苯、取代苯、萘、蒽、联苯、茛基、2,3-二氢化茛基、1,2-二氢化萘、1,2,3,4-四氢萘基等的基团。

[0029]稠合于杂环的芳基的实例包括(但不限于)以下结构:



其中 n 为 0、1 或 2。稠合于碳环的芳基的实例包括(但不限于)以下结构:



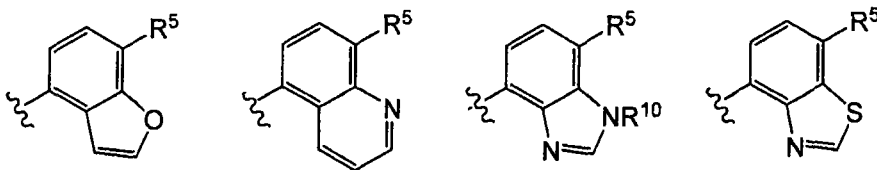
其中 R^5 如在此定义的那样。

[0030]术语“杂环”、“杂环基”和“杂环”在此可互换使用并且指 3-20 个碳原子的饱和或部分不饱和的(即在环中具有一个或多个双键和/或三键)碳环的一价或多价基团,并且其中至少一个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,其余的环原子为 C,其中一个或多个环原子被一个或多个以下描述的取代基任选独立地取代。杂环可为具有 3-7 个环原子(2-6 个碳原子和 1-3 个选自 N、O、P 和 S 的杂原子,其中 S 被一个或多个氧任选取代以提供基团 SO 或 SO₂)的单环或者具有 7-10 个环原子(4-9 个碳原子和 1-3 个选自 N、O、P 和 S 的杂原子,其中 S 被一个或多个氧任选取代以提供基团 SO 或 SO₂)的双环,例如双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统。杂环在 Paquette, Leo A.;“现代杂环化学原理(Principles of Modern Heterocyclic Chemistry)”, (W.A. Benjamin, New York, 1968)中,尤其是在第 13、14、16、19 和 28 卷中,具体地讲为第 1、3、4、6、7 和 9 章;“杂环化合物化学,一系列专题论文”(John

Wiley & Sons, New York, 1950 至目前); 和 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566 中得到描述。杂环基可为碳基团或杂原子基团。术语“杂环”包括杂环烷氧基。“杂环基”也包括其中杂环基团与饱和的、部分不饱和的环或芳族碳环或者杂环稠合的基团。杂环的实例包括(但不限于)吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、噻四烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧氮杂萆基(oxazepinyl)、二氮杂萆基、硫氮杂萆基(thiazepinyl)、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基(dithiolanyl)、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、氮杂双环[2.2.2]己烷基、3H-吲哚基、喹啉基和 N-吡啶基脒。螺旋形部分也包括在该定义范围内。其中 2 个环碳原子用氧代(=O)部分取代的杂环基的实例为嘧啶二酮基和 1,1-二氧化代-硫代吗啉基。在此的杂环基被一个或多个在此描述的取代基任选独立地取代。

[0031]术语“杂芳基”指 5-、6-或 7-元环的一价或多价芳基并且包括 1-20 个碳原子和含有一个或多个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合环系统(至少其中之一为芳族的)。杂芳基的实例为吡啶基(包括例如 2-羟基吡啶基)、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基(包括例如 4-羟基嘧啶基)、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、茶啶基和呋喃并吡啶基。杂芳基被一个或多个在此描述的取代基任选独立地取代。

[0032]稠合于芳环的杂芳基的实例包括(但不限于):



其中 R^5 和 R^{10} 如在此定义。

[0033]可能时,杂环或杂芳基可为 C-连接或 N-连接的。通过举例并且不加限制,碳键合的杂环或杂芳基在吡啶的 2、3、4、5 或 6 位,哒嗪的 3、4、5 或 6 位,嘧啶的 2、4、5 或 6 位,吡嗪的 2、3、5 或 6 位,呋喃、四氢呋喃、噻吩、噻吩、吡咯或四氢吡咯的 2、3、4 或 5 位,咪唑、咪唑或噻唑的 2、4 或 5 位,异噻唑、吡唑或异噻唑的 3、4 或 5 位,1-氮杂环丙烷的 2 或 3 位,氮杂环丁烷的 2、3 或 4 位,喹啉的 2、3、4、5、6、7 或 8 位或者异喹啉的 1、3、4、5、6、7 或 8 位键合。

[0034]通过举例并且不加限制,氮键合的杂环或杂芳基在 1-氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、吡啶啉、1H-吡啶的 1 位,异吡啶或异吡啶啉的 2 位,吗啉的 4 位和吡唑或 β -吡啶的 9 位键合。

[0035]“取代的烷基”、“取代的链烯基”、“取代的链炔基”、“取代的芳基”、“取代的杂芳基”、“取代的杂环基”和“取代的环烷基”分别意指烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基,其中一个或多个氢原子各自被取代基独立地取代。典型的取代基包括(但不限于)F、Cl、Br、I、CN、 CF_3 、OR、R、=O、=S、=NR、 $=N^+(O)(R)$ 、 $=N(OR)$ 、 $=N^+(O)(OR)$ 、 $=N-NRR'$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-N^+RR'R''$ 、 $-N(R)C(=O)R'$ 、 $-N(R)C(=O)OR'$ 、 $-N(R)C(=O)NR'R''$ 、 $-SR$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-OC(=O)OR$ 、 $-OC(=O)NRR'$ 、 $-OS(O)_2(OR)$ 、 $-OP(=O)(OR)(OR')$ 、 $-OP(OR)(OR')$ 、 $-P(=O)(OR)(OR')$ 、

-P(=O)(OR)NR'R", -S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂NR、-S(O)(OR)、-S(O)₂(OR)、-SC(=O)R、-SC(=O)OR、=O 和 -SC(=O)NRR'; 其中每一个 R、R' 和 R" 独立地选自 H、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₂-C₈ 链炔基、C₆-C₂₀ 芳基和 C₂-C₂₀ 杂环基。取代基也可作为烷基、链烯基、链炔基、碳环、芳基和杂芳基的组合, 例如环丙基甲基、环己基乙基、苄基和 N-乙基吗啉代及其取代的形式。

[0036] 术语“治疗”和“治疗”指疗效性治疗与预防性或预防性措施两者, 其中受治疗者打算预防或者减慢(减轻)不合需要的生理变化或病症, 例如癌症的发展或扩散。为了本发明的目的, 有益的或者合乎需要的临床结果包括(但不限于)减轻症状、降低疾病的严重程度、稳定疾病状态(即不恶化)、延迟或减慢疾病进展、缓解或减缓疾病状态以及缓解(无论部分还是全部), 无论可检测还是不可检测的。“治疗”也可意指与如果不接受治疗预期的生存相比较的延长生存。需要治疗的那些患者包括已经具有病症或障碍的那些以及易于具有病症或障碍的那些或者其中打算预防病症或障碍的那些患者。

[0037] 短语“治疗有效量”意指(i)治疗或预防具体疾病、病症或障碍, (ii)减弱、缓解或者消除具体疾病、病症或障碍的一种或多种症状或者(iii)预防或者延迟在此描述的具体疾病、病症或障碍的一种或多种症状发作的本发明化合物的量。在癌症的情况下, 药物的治疗有效量可减少癌细胞的数目、减小肿瘤大小、抑制(即在某种程度上减慢和优选地阻止)癌细胞浸润进入外周器官、抑制(即在某种程度上减慢和优选地阻止)肿瘤转移、在某种程度上抑制肿瘤生长和/或在某种程度上减轻与癌症相关的一种或多种症状。在某种程度上药物可防止现存的癌细胞生长和/或杀死现存的癌细胞, 其可为抑制细胞的和/或细胞毒性的。对于癌症疗法, 效力可测量, 例如通过评价疾病发展的时间(TTP)和/或测定响应比率(RR)。

[0038] 术语“癌症”和“癌性的”指或者描述其一般特征为不受调控的细胞生长的哺乳动物的生理状况。“肿瘤”包括一种或多种癌性细胞。

癌症的实例包括(但不限于)癌、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤和白血病或者淋巴瘤。这样癌症的更具体实例包括鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌)、肺癌包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、肺的腺癌和肺的鳞状细胞癌、腹膜的癌症、肝细胞癌, 胃或胃癌包括胃肠癌症、胰癌、成胶质细胞瘤、子宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝脏肿瘤、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、女阴癌、甲状腺癌、肝癌、肛门癌、阴茎癌以及头子宫颈癌。

[0039]“化疗药”为用于治疗癌症的化学化合物。化疗药的实例包括埃洛替尼(TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(VELCADE®, Millennium Pharm.)、氟维司群(FASLODEX®, AstraZeneca)、舒尼替尼(SU11248, Pfizer)、来曲唑(FEMARA®, Novartis)、甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584(Novartis)、奥沙利铂(Eloxatin®, Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、亚叶酸, 雷帕霉素(Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth)、拉帕替尼(TYKERB®, GlaxoSmithKline PLC)、氯那法尼(SCH 66336)、索拉非尼(BAY43-9006, Bayer Labs)和吉非替尼(IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen)、烷化剂例如塞替派和CYTOXAN®环磷酰胺; 烷基磺酸酯例如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡; 1-氮杂环丙烷例如苯佐替派、卡波醌、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa); 乙基烯亚胺和甲基蜜胺(methylamelamines)包括六甲基蜜胺、三亚乙基三聚氰酰胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺(trimethylomelamine); 聚乙酸(尤其是布拉它辛和布拉它辛酮(bullatacinone)); 喜树碱(包括托泊替康的合成类似物); 苔藓抑素、多烯酮类化合物(callystatin); CC-1065 (包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物); 隐藻素(具体地讲为隐藻素 1 和隐藻素 8)、多拉司他汀、duocarmycin(包括合成类似物 KW-2189 和 CB1-TM1)、艾榴塞洛素、水鬼蕉碱、二萜类化合物(sarcodictyin)、海绵素

(spongistatin); 氮芥例如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、氧氮芥盐酸盐、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲磷胺、乌拉莫司汀; 硝基脲类(nitrosureas)例如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀; 抗生素例如烯二炔抗生素(如卡里奇霉素, 尤其是卡里奇霉素 γ II 和卡里奇霉素 ω II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 蒽环抗生素包括蒽环抗生素 A; 二膦酸盐例如氯膦酸盐、埃斯波霉素以及新制癌菌素发色团和相关的色蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素、放线菌素、authramycin、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素 C、卡柔比星(carabycin)、去甲柔红霉素、嗜癌霉素、色霉素、放线菌素 D、柔红霉素、地托比星、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN® (多柔比星)、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星和去氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、马塞罗霉素、丝裂霉素例如丝裂霉素 C、麦考酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素(potfiromycin)、嘌罗霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星; 抗代谢物例如甲氨蝶呤和 5-氟尿嘧啶(5-FU); 叶酸类似物例如二甲叶酸、密都锭、蝶罗呤、三甲曲沙; 嘌呤类似物例如氟达拉滨、6-巯嘌呤、thiamiprine、6-硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物例如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、去氧氮尿苷、依诺他滨; 氮尿苷; 刺激素例如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯; 抗肾上腺素类例如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦; 叶酸补充物例如亚叶酸(frolic acid); 醋葡醛内酯、醛磷酰胺糖苷; 5-氨基酮戊酸、恩尿嘧啶、安吡啶、bestrabucil、比生群、依达曲沙、defofamine、秋水仙胺、地吡醌、依氟鸟氨酸、依利醋铵、埃坡霉素、依托格鲁、硝酸镓、羟基脲、香菇多糖、氯尼达明; 美登素类例如美登素和 ansamitocins; 米托胍脘、米托蒽醌、莫哌达醇、尼曲吡啶、喷司他丁、异丙嗪、吡柔比星、洛索蒽醌、鬼臼酸、

2-乙基酰肼、丙卡巴肼、PSK®多糖复合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)、雷佐生、根霉素、西佐喃、锗螺胺、细格孢氮杂酸、三亚胺醌、2,2',2''-三氯三乙胺、单端孢菌素(尤其是 T-毒素、粘液霉素 A (verracurin A)、漆斑菌素 A 和 anguidine)、尿烷、长春地辛、达卡巴嗪、甘露莫司汀、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、哌泊溴烷、gacytosine、阿拉伯糖苷("Ara-C")、环磷酰胺、塞替派、紫杉类例如 TAXOL®(紫杉醇; Bristol-Myers Squibb .Oncology, Princeton, N.J.)、BRAXANE™(不含 Cremophor)、紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒配方(American Pharmaceutica Partners, Schaumburg, Illinois)和 TAXOTERE®(多西他赛; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France)、苯丁酸氮芥、GEMZAR®(吉西他滨)、6-硫鸟嘌呤、巯嘌呤、甲氨蝶呤、铂类似物例如顺铂和卡铂、长春碱、依托泊苷(VP-16)、异环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、NAVELBINE®(长春瑞滨)、诺消灵、替尼泊苷、依达曲沙、道诺霉素、氨蝶呤、卡培他滨(XEL)DA®, Hoffman LaRoche Inc)、伊班膦酸盐、CPT-11、拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000、二氟甲基鸟氨酸(DMFO)、视黄醛衍生物例如维 A 酸、卡培他滨及以上任何一种的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0040]也包括在“化疗药”定义中的是(i)对肿瘤调节或抑制激素作用的抗激素药物例如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERMs), 包括例如他莫昔芬(包括 NOLVADEX®; 枸橼酸他莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬盐酸盐、LY117018、奥那司酮和 FARESTON®(枸橼酸托瑞米芬);(ii)抑制酶芳香酶, 调节肾上腺雌激素产生的芳香酶抑制剂例如 4(5)-咪唑类、氨鲁米特、MEGASE®(醋酸甲地孕酮)、AROMASIN®(依西美坦; Pfizer)、福美坦、法屈唑、RIVISOR®(伏氯唑)、FEMARA®(来曲唑; Novartis)和 ARIMIDEX®(阿那曲唑; AstraZeneca); (iii)抗雄激素药物例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙立德、戈舍瑞林以及曲沙他滨(1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物); (iv)蛋白激酶抑制剂; (v)脂质激酶抑制剂; (vi)

反义寡核苷酸,尤其是抑制与异常细胞增殖有关的信号途径中的基因表达的那些反义寡核苷酸,例如 PKC- α 、Raf 和 H-Ras; (vii)核酶例如 VEGF 表达抑制剂(例如 ANGIOZYME®)和 HER2 表达抑制剂; (viii)疫苗例如基因疗法疫苗,如 ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®和 VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; 拓扑异构酶 1 抑制剂例如 LURTOTECAN®、ABARELIX® rmRH; (ix)抗血管形成药物例如贝伐单抗(AVASTIN®和 LUCENTIS®, Genentech); (x)治疗抗体例如 HERCEPTIN®、AVASTIN®、LUCENTIS®; (xi)抗体-药物轭合物例如 MYLOTARG®; 和(xii)以上任何一种的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0041]如在该申请中使用的术语“前药”指与母体化合物或药物相比较对细胞具有较少细胞毒性并且能够酶促或水解活化或者转化为更具活性的母体形式的本发明化合物的前体或衍生物形式。参见例如 Wilman, “癌症化学疗法中的前药(Prodrugs in Cancer Chemotherapy)”Biochemical Society Transactions, 14, 第 375-382 页, 615th Meeting Belfast (1986)和 Stella 等, “前药: 靶向药物传递中的化学方法(Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery),”Directed Drug Delivery, Borchardt 等(编辑),第 247-267 页, Humana Press (1985)。本发明的前药包括(但不限于)含磷酸酯前药、含硫代磷酸酯前药、含硫酸酯前药、含肽前药、D-氨基酸修饰的前药、糖基化前药、含 β -内酰胺前药、含任选取代的苯氧基乙酰胺前药、含任选取代的苯基乙酰胺前药、可转化为更具活性的无细胞毒性药物的 5-氟胞嘧啶及其他 5-氟尿苷。可转化为前药形式用于本发明的细胞毒药物的实例包括(但不限于)本发明化合物和化疗药物例如以上描述的。

[0042]“代谢物”为通过具体化合物或其盐的体内代谢产生的产物。化合物的代谢物可采用本领域已知的常规技术鉴定并且它们的活性采用例如在此描述的那些试验测定。这样的产物可由例如所给予化

合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰氨基、酯化、脱酯作用、酶促裂解等引起。因此，本发明包括本发明化合物的代谢物，包括通过包括以下的方法产生的化合物，方法包括使本发明化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间。

[0043]“脂质体”为由多种类型脂质、磷脂和/或表面活性剂组成的用于向哺乳动物传递药物(例如在此公开的 c-Met 抑制剂和任选地化疗药物)的小泡囊。脂质体的组分通常以类似于生物膜的脂质排列的双层形式排列。

[0043]术语“包装插页”用于指通常包含在治疗性产品商业包装中的，含有与这样治疗性产品用途有关的适应症、用途、剂量、服法、禁忌症和/或警告信息的说明书。

[0045]术语“手性的”指具有镜像配偶子的不重叠性的分子，而术语“非手性的”指对它们的镜像配偶子是可重叠的。

[0046]术语“立体异构体”指具有相同化学组成，但是原子或基团的空间排列不同的化合物。

[0047]“非对映体”指具有两个或更多个手性中心并且其分子相互不为镜像的立体异构体。非对映体具有不同的物理性质例如熔点、沸点、光学性质及反应活性。非对映体的混合物可在高分辨分析方法例如电泳和色谱法下分离。

[0048]“对映体”指彼此为不可重叠的镜像的化合物的两种立体异构体。

[0049]在此使用的立体化学定义与惯例通常按照 S.P. Parker, 编辑, *McGraw-Hill 化学术语词典(Dictionary of Chemical Terms)* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E.和 Wilen, S., “有机化合物的立体化学(Stereochemistry of Organic Compounds)”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本发明化合物可包含不对称或手性中心并因此以不同的立体异构形式存在。打算包括(但不限于)非对映体、对映体和阻转异构体及其混合物例如外消旋混合物的本发明化

合物的所有立体异构形式形成本发明的部分。许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述光学活性化合物中,前缀 D 和 L 或者 R 和 S 用于意指分子对于其手性中心的绝对构型。前缀 d 和 l 或者 (+) 和 (-) 用于指明化合物旋转平面偏振光的标志, (-) 或 l 意指化合物左旋。具有 (+) 或 d 前缀的化合物为右旋。对于给定的化学结构,这些立体异构体相同,除非它们彼此为镜像。具体的立体异构体也可称为对映体,并且这样异构体的混合物通常称为对映体混合物。对映体的 50:50 混合物称为外消旋混合物或者外消旋体,其可存在于在化学反应或方法中已经没有立体选择性或立体特异性的时候。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”指两种对映体种类的等摩尔混合物,没有光学活性。

[0050]术语“互变异构体”或“互变异构形式”指可通过低能垒相互转化的不同能量结构同分异构体。例如,质子互变异构体(也称做质子转移互变异构体)包括通过质子迁移相互转化例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化作用。价键互变异构体包括通过一些成键电子的改组相互转化。

[0051]如在此使用的“盐”指本发明化合物的有机或无机盐。例证性盐包括(但不限于)硫酸盐、枸橼酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式枸橼酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖质酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羧萘酸盐(即 1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘酸盐))盐。盐可涉及包含另一种分子例如乙酸盐离子、琥珀酸盐离子或其它相反离子。相反离子可为稳定母体化合物电荷的任何有机或无机部分。另外,盐在其结构中可具有多于一个带电原子。其中多带电原子为盐的部分的情况可具有多个相反离子。因此,盐可具有一个或多个带电原子和/或一个或多个相反

离子。

[0052]如果本发明化合物为碱,通过本领域可得到的任何合适的方法,例如用无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等或者用有机酸如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷基酸例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羟基酸例如枸橼酸或酒石酸、氨基酸例如天冬氨酸或谷氨酸、芳酸例如苯甲酸或肉桂酸、磺酸例如对-甲苯磺酸或乙磺酸等处理游离碱,可制备要求的盐。

[0053]如果本发明化合物为酸,通过任何合适的方法,例如用无机或有机碱如胺(伯、仲或叔胺)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等处理游离酸,可制备要求的盐。合适盐的例证性实例包括(但不限于)衍生于氨基酸例如甘氨酸和精氨酸、氨、伯、仲和叔胺及环状胺例如吡啶、吗啉和哌嗪的有机盐以及衍生于钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0053]在某些实施方案中,盐为药学上可接受的盐。短语“药学上可接受的”表示物质或组合物与配方包含的其它组分和/或所治疗的哺乳动物必须是化学上和/或毒理学上可适配的。

[0054]式I化合物也包括这样化合物的盐,其不必是药学上可接受的盐并且可用做制备和/或纯化式I化合物和/或分离式I化合物的对映体的中间体。

[0056]“溶剂合物”指一种或多种溶剂分子与本发明化合物的缔合物或复合物。形成溶剂合物的溶剂的实例包括(但不限于)水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”指其中溶剂分子为水的复合物。

[0056]术语“保护基”或“Pg”指当化合物上的其它官能团反应时通常用于阻止或保护特定官能团的取代基。例如“氨基保护基”为连接于氨基阻止或保护化合物中的氨基官能团的取代基。合适的氨基保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(CBZ)

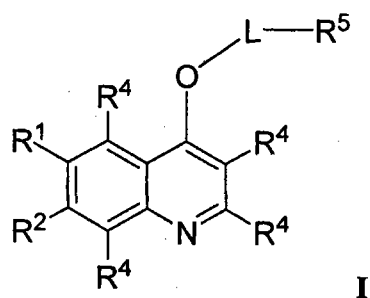
和 9-苄基亚甲氧基羰基(Fmoc)。类似地,“羟基保护基”指阻止或保护羟基官能团的羟基的取代基。合适的保护基包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基”指阻止或保护羧基官能团的羧基的取代基。常见的羧基保护基包括-CH₂CH₂SO₂Ph、氰基乙基、2-(三甲基硅烷基)乙基、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基、2-(对-甲苯磺酰基)乙基、2-(对-硝基苯基次磺酰基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基等。对于保护基的一般性描述及其用途,参见 T.W. Greene, 有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons, New York, 1991。

[0058]术语“本发明化合物”和“本发明的多个化合物”以及“式 I 化合物”包括式 I 化合物及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物、盐和药学上可接受的前药。

[0059]术语“哺乳动物”包括(但不限于)人、狗、猫、马、牛、猪和羊以及家禽。

C-MET 抑制剂化合物

[0060]本发明提供了潜在地用于治疗由 c-Met 调节的疾病、病症和/或障碍的喹啉化合物及其药用制剂。更具体地讲,本发明提供式 I 化合物:



[0061] 及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物、盐和药学上可接受的前药, 其中:

[0062] R¹、R² 和 R⁴ 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、
 -(CR¹⁴R¹⁵)_tNR¹⁰R¹¹、-C(=Y)R¹⁰、-C(=Y)OR¹⁰、-C(=Y)NR¹⁰R¹¹、
 -C(=O)NR¹²(CR¹⁴R¹⁵)_tNR¹⁰R¹¹、-NO₂、-NR¹⁰R¹¹、-NR¹⁰C(=Y)R¹¹、
 -NR¹⁰C(=Y)OR¹¹、-NR¹²C(=Y)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹、-OR¹⁰、

-OC(=Y)R¹⁰、-OC(=Y)OR¹⁰、-OC(=Y)NR¹⁰R¹¹、-OP(=Y)(OR¹⁰)(OR¹¹)、-OP(OR¹⁰)(OR¹¹)、-P(=Y)(OR¹⁰)(OR¹¹)、-SR¹⁰、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-SC(=Y)R¹⁰、-SC(=Y)OR¹⁰、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₈链烯基、C₂-C₈链炔基、C₃-C₁₂碳环基、C₂-C₂₀杂环基、C₆-C₂₀芳基和C₁-C₂₀杂芳基，其中所述烷基、链烯基、链炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个独立地选自F、Cl、Br、I、CN、CF₃、-NO₂、氧代、-C(=Y)R¹⁰、-C(=Y)OR¹⁰、-C(=Y)NR¹⁰R¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_n-NR¹⁰R¹¹、-NR¹⁰C(=Y)R¹⁰、-NR¹⁰C(=Y)OR¹¹、-NR¹²C(=Y)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²SO₂R¹⁰、=NR¹⁰、-OR¹⁰、-OC(=Y)R¹⁰、-OC(=Y)OR¹⁰、-OC(=Y)NR¹⁰R¹¹、-OS(O)₂(OR¹⁰)、-OP(=Y)(OR¹⁰)(OR¹¹)、-OP(OR¹⁰)(OR¹¹)、SR¹⁰、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-S(O)(OR¹⁰)、-S(O)₂(OR¹⁰)、-SC(=Y)R¹⁰、-SC(=Y)OR¹⁰、-SC(=Y)NR¹⁰R¹¹、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₈链烯基、C₂-C₈链炔基、C₃-C₁₂碳环基、C₂-C₂₀杂环基、C₆-C₂₀芳基和C₁-C₂₀杂芳基、-(CR¹⁴R¹⁵)_t-NR¹²C(=O)(CR¹⁴R¹⁵)NR¹⁰R¹¹和-(CR¹⁴R¹⁵)_t-NR¹⁰R¹¹的基团任选取代，

[0063]条件是R¹和R²中至少一个不为H；

[0064]L为C₃-C₁₂碳环基、C₂-C₂₀杂环基、C₆-C₂₀芳基或C₁-C₂₀杂芳基，其中所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个独立地选自R⁴和R¹⁰的基团任选取代，条件是L不为萘基；

[0065]R⁵为-C(=Y)R¹³、-C(=Y)NR¹⁰R¹³、-NR¹⁰R¹³、-NR¹⁰C(=Y)R¹³、-NR¹⁰C(=Y)OR¹³、-NR¹²SO₂R¹⁰、-NR¹²C(=Y¹)(CR¹⁴R¹⁵)C(=Y²)NR¹⁰R¹¹、C₃-C₁₂碳环基、C₂-C₂₀杂环基、C₆-C₂₀芳基或C₁-C₂₀杂芳基，其中所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个独立地选自F、Cl、Br、I、SO₂R^c、CN、OR^a、(CH₂)_n-NR^aR^b、C(=O)NR^aR^b、C(=O)R^a、CR^aC(=O)R^b、NH₂SO₂R^c、CF₃、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₈链烯基、C₂-C₈链炔基、(CH₂)_n-(C₆-C₂₀芳基)、(CH₂)_n-环烷基、CH(OH)-芳基、CH(CO₂CH₃)芳基和(CH₂)_n-(C₁-C₂₀杂芳基)的基团任选取代，并且其中一个或多个基团中的任何芳基或杂芳基被一个或多个R^d任选取代；

[0066] R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地为 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 链炔基、 C_3 - C_{12} 碳环基、 C_2 - C_{20} 杂环基、 C_6 - C_{20} 芳基和 C_1 - C_{20} 杂芳基，其中所述烷基、链烯基、链炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个独立地选自以下的基团任选取代：F、Cl、Br、I、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 NR^aR^b 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $CR^aC(=O)R^b$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 链炔基、 C_3 - C_{12} 碳环基、被 C_1 - C_6 烷基、 CH_2OH 或 SO_2Me 任选取代的 C_2 - C_{20} 杂环基， C_6 - C_{20} 芳基和被 C_1 - C_6 烷基任选取代的 C_1 - C_{20} 杂芳基，

[0067] 或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮一起任选地形成任选地含有一个或多个另外的选自 N、O 或 S 的环原子的饱和、部分不饱和或者完全不饱和的 C_3 - C_{20} 杂环，其中所述杂环被一个或多个独立地选自氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 NR^aR^b 、 CF_3 、F、Cl、Br、I、 SO_2R^a 、 $C(=O)R^a$ 、 $NR^{10}C(=Y)R^{11}$ 、 $C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 链炔基、 C_3 - C_{12} 碳环基、 C_2 - C_{20} 杂环基、 C_6 - C_{20} 芳基和 C_1 - C_{20} 杂芳基的基团任选取代；

[0068] R^{13} 为 H、 C_1 - C_6 烷基、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -环烷基、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -杂环基、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -芳基、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -杂芳基、 $(CR^{14}R^{15})_n-O-(CR^{14}R^{15})_m$ -芳基、 $(CR^{14}R^{15})-N(SO_2R^a)-(CR^{14}R^{15})R^{11}$ 、 $(CR^{14}R^{15})_n$ -杂环基- $(CR^{14}R^{15})_t$ -芳基或 $(CR^{14}R^{15})-NR^{10}C(=O)$ 芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基部分被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、氧代、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 NR^aR^b 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $O-(CH_2)_t$ -芳基、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 链炔基、 C_3 - C_{12} 碳环基、 C_2 - C_{20} 杂环基、 C_6 - C_{20} 芳基和 C_1 - C_{20} 杂芳基的基团任选取代；

[0069] 每一个 R^{14} 和 R^{15} 独立地为 H、 C_1 - C_{12} 烷基或 $(CH_2)_t$ -芳基，

[0070] 或者 R^{14} 和 R^{15} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的 C_3 - C_{12} 碳环，

[0071] 或者 R^{10} 和 R^{15} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的 C_2 - C_{12} 杂环，

[0072]或者 R^{14} 为不存在并且 R^{10} 和 R^{15} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂芳基环,

[0073]或者 R^{12} 和 R^{14} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的 C_2-C_{12} 杂环;

[0074] R^a 和 R^b 独立地为 H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_2-C_8 链炔基、 C_3-C_{12} 碳环基、 C_2-C_{20} 杂环基、 C_6-C_{20} 芳基或 C_1-C_{20} 杂芳基, 其中所述烷基、链烯基、链炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个烷基任选取代;

[0075] R^c 为 C_1-C_{12} 烷基或 C_6-C_{20} 芳基, 其中所述烷基和芳基被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、 OR^a 和 $C(=O)NR^aR^b$ 的基团任选取代;

[0076] R^d 为 F、Cl、Br、I、 CF_3 、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 NR^aR^b 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $CR^aC(=O)R^b$ 、 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_2-C_8 链炔基、 C_6-C_{20} 芳基或 C_1-C_{20} 杂芳基;

[0077] Y、 Y^1 和 Y^2 独立地为 O 或 S;

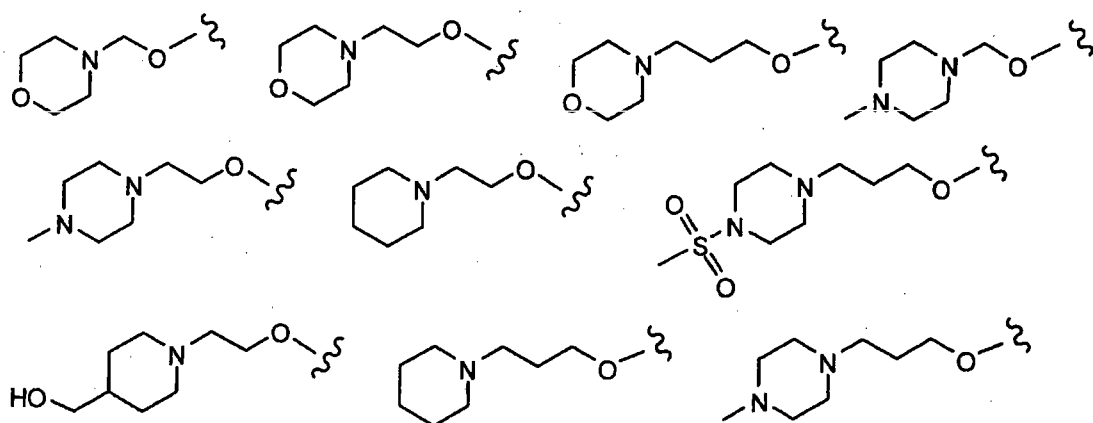
[0078] t 为 1、2、3、4、5 或 6; 和

[0079] n 和 m 独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0080]在某些实施方案中, R^1 和 R^2 中的一个或两者为 $-OR^{10}$, 其中 R^{10} 为 C_1-C_{12} 烷基。例如, 在一个实施方案中, R^1 和 R^2 中的一个或两者为甲氧基。

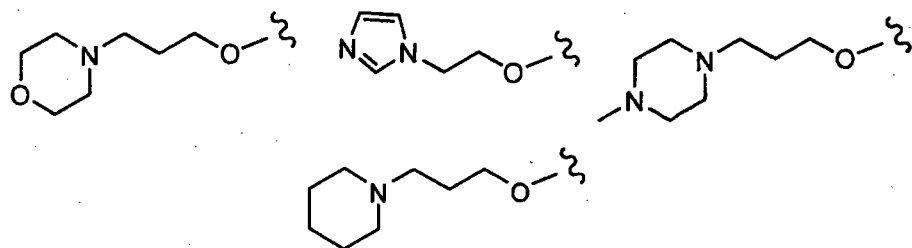
[0081]在其它的实施方案中, R^1 和 R^2 中的一个或两者为 $-OR^{10}$, 其中 R^{10} 为由 NR^aR^b 或 C_2-C_{20} 杂环基取代的 C_1-C_{12} 烷基, 其中所述杂环基由 C_1-C_6 烷基、 CH_2OH 或 SO_2Me 任选取代;

[0082]例证性的实施方案包括以下结构:

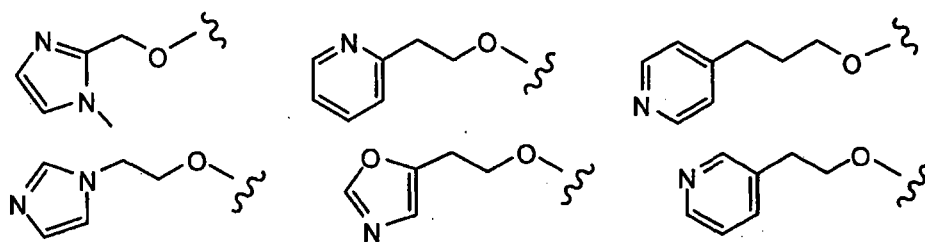


其中波浪线为与喹啉环的连接位置。

[0083]在其它的实施方案中, R^1 为甲氧基和 R^2 选自

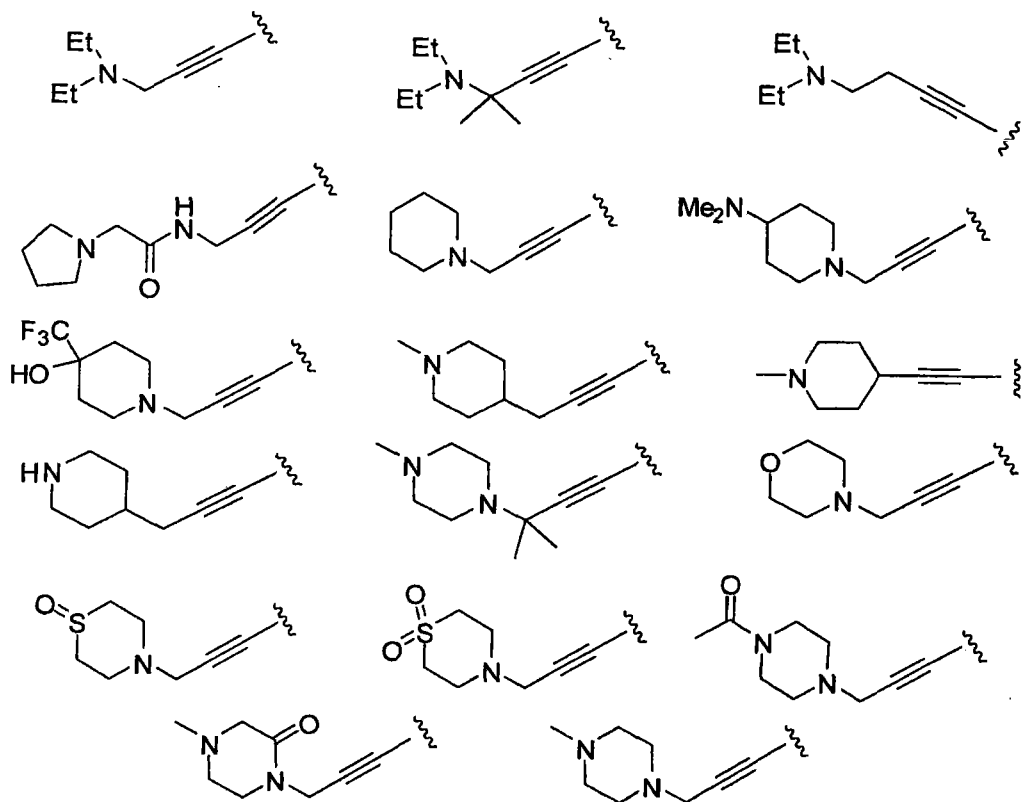


[0084]在其它的实施方案中, R^1 和 R^2 中的一个或两者为 $-OR^{10}$, 其中 R^{10} 为由 C_1 - C_{20} 杂芳基取代的 C_1 - C_{12} 烷基, 其中所述杂芳基由 C_1 - C_6 烷基任选取代。例证性的实施方案包括以下结构“

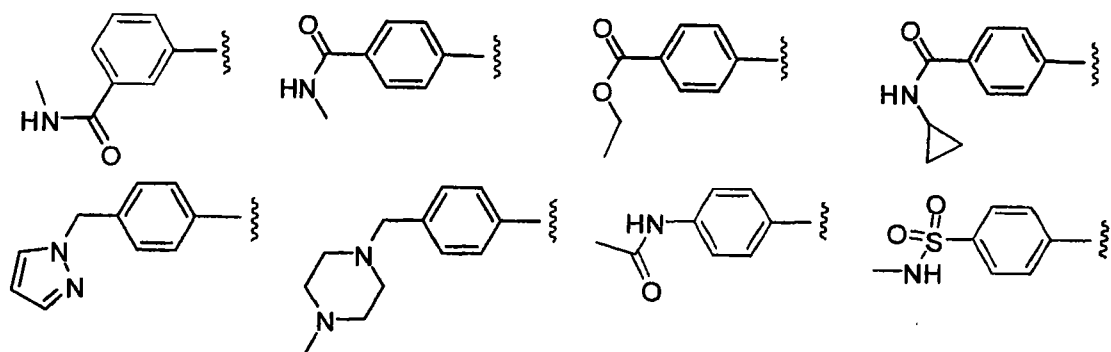


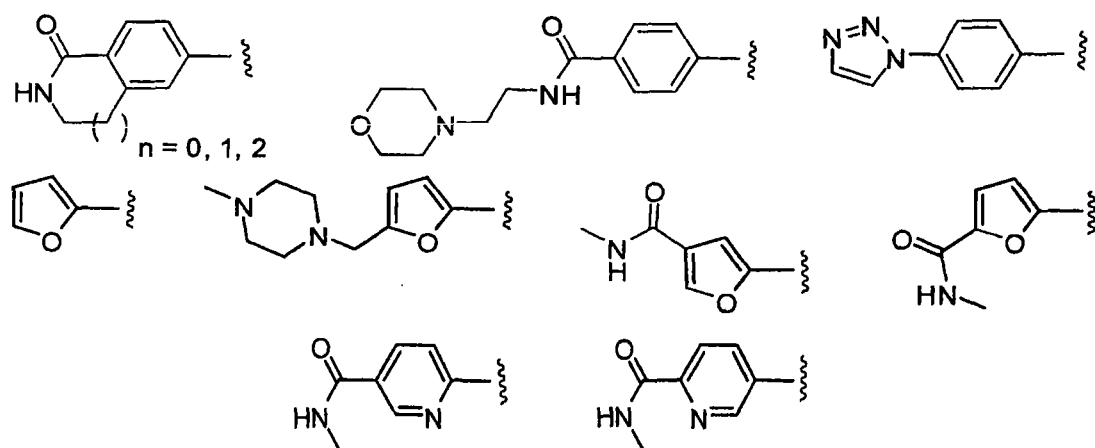
其中波浪线为与喹啉环的连接位置。

[0085]在其它的实施方案中, R^1 和 R^2 中的一个或两者独立地选自由 $-(CR^{14}R^{15})_t-NR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})NR^{10}R^{11}$ 或 $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$ 取代的 C_2 - C_8 链炔基, 包括以下例证性结构:



[0086]在其它的实施方案中，R¹和R²中的一个或两者独立地选自任选取代的芳基或杂芳基，包括以下例证性结构：

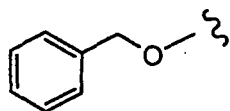




[0087]在其它的实施方案中, R^1 和 R^2 中的一个或两者独立地选自 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 或 $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$ 。

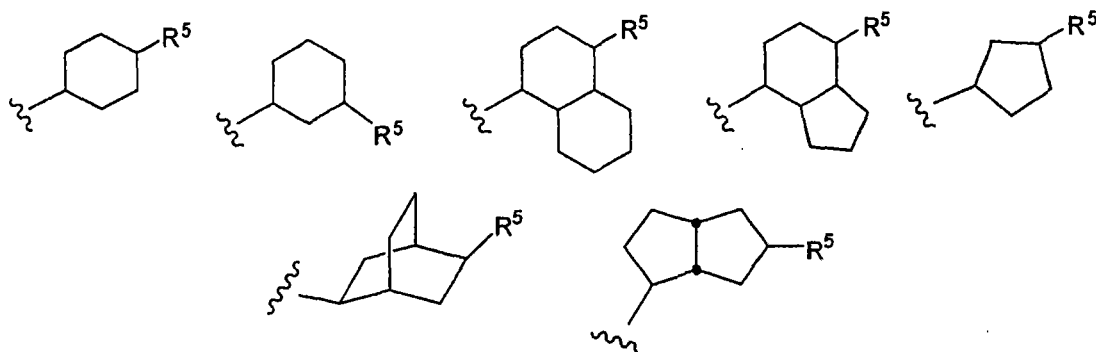
[0088]在其它的实施方案中, R^1 和 R^2 中的一个或两者独立地为被一个或多个独立地选自 OR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、杂环基和杂芳基任选取代的烷基。实例包括(但不限于)甲基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 和 $-CH(OH)CH_2OH$ 。

[0089]在其它的实施方案中, R^1 和 R^2 中的一个或两者独立地为 $-OR^{10}$, 包括以下例证性结构:



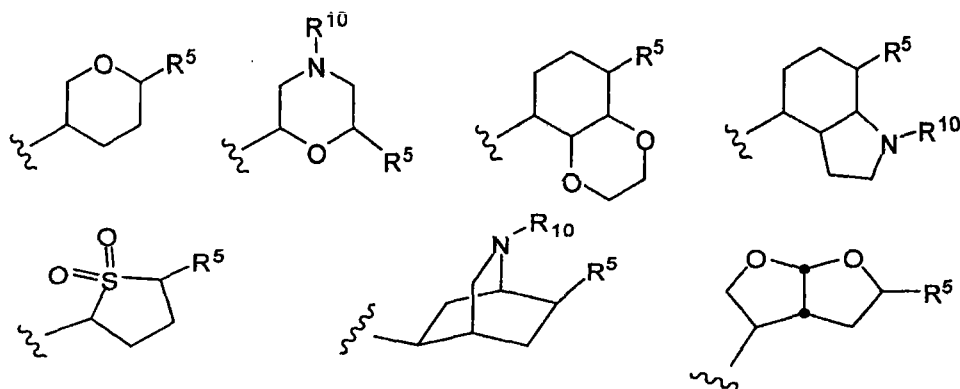
[0090]在例证性的实施方案中, 每一个 R^4 为 H。

[0091]在某些实施方案中, $L-R^5$ 为 $(C_3-C_{12}$ 碳环基)- R^5 , 包括以下例证性结构:



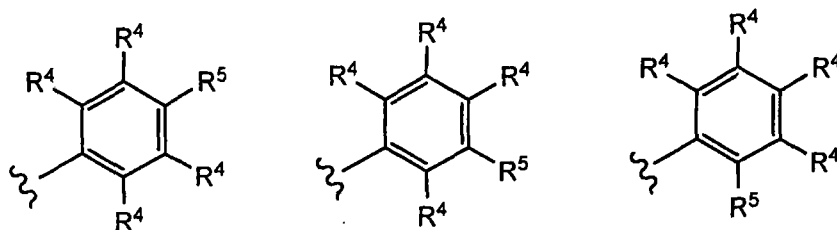
其中波浪线表示与喹啉环的 4-氧基位置的连接点。

[0092]在某些实施方案中, $L-R^5$ 为 $(C_2-C_{20}$ 杂环基)- R^5 , 其中所述杂环基为任选取代的, 包括以下例证性结构:



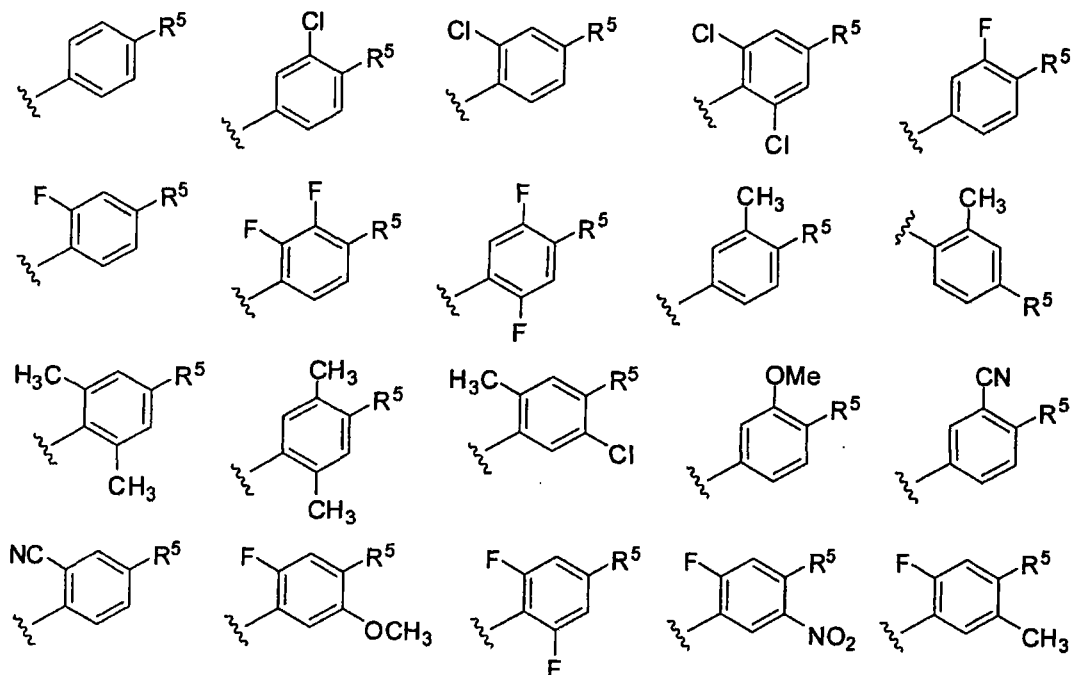
其中波浪线表示与喹啉环的 4-氧基位置的连接点。

[0093]在某些实施方案中, $L-R^5$ 为 $(C_6-C_{20}$ 芳基)- R^5 , 其中所述芳基为任选取代的, 包括以下例证性结构:

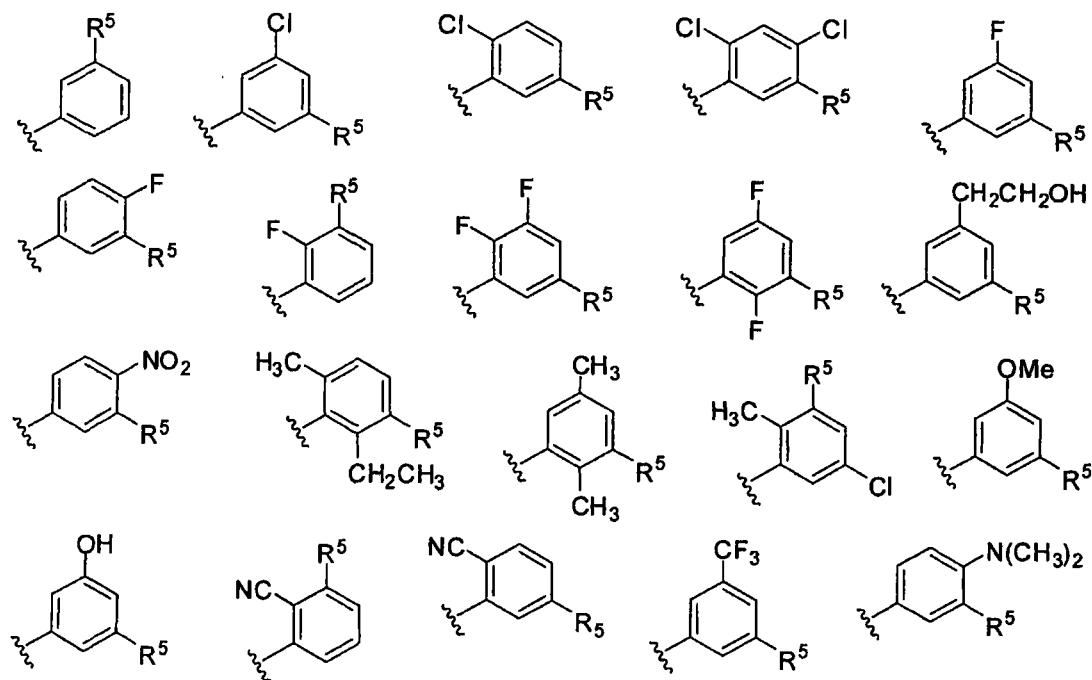


其中波浪线表示与喹啉环的 4-氧基位置的连接点并且每一个 R^4 相互独立。

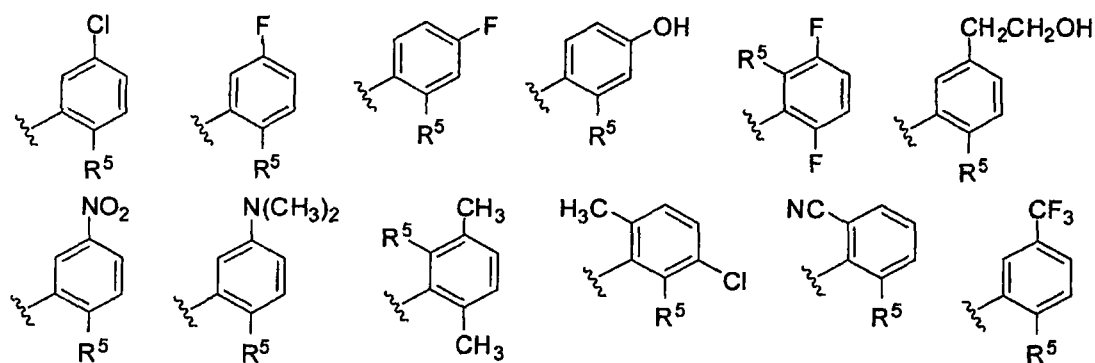
[0094]其中 $L-R^5$ 为 $(C_6-C_{20}$ 芳基)- R^5 的例证性实施方案包括以下结构:



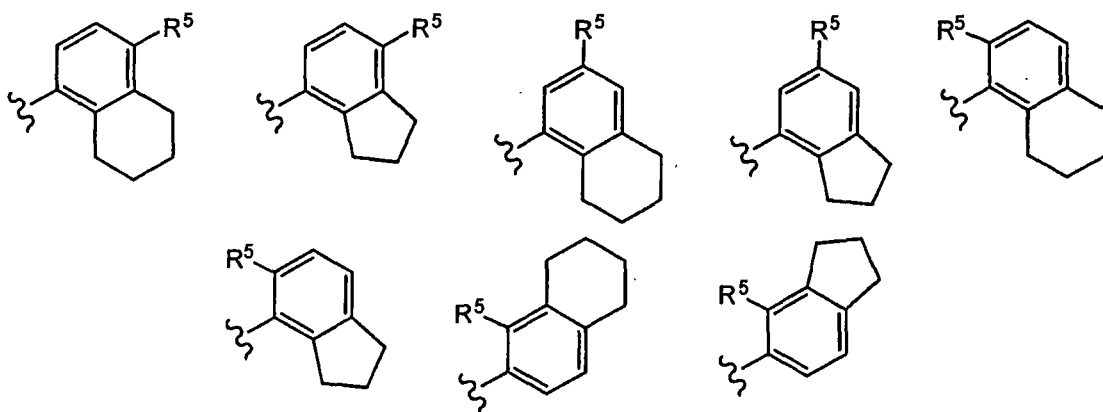
[0095]其中 L-R⁵ 为(C₆-C₂₀ 芳基)-R⁵ 的其它例证性实施方案包括以下结构:



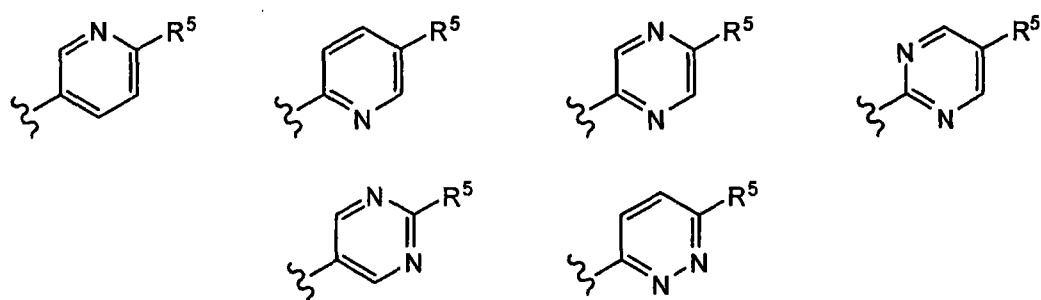
[0096]其中 L-R⁵ 为(C₆-C₂₀ 芳基)-R⁵ 的其它例证性实施方案包括以下结构:



[0097]其中 $L-R^5$ 为 $(C_6-C_{20}$ 芳基)- R^5 的其它例证性实施方案包括以下结构:

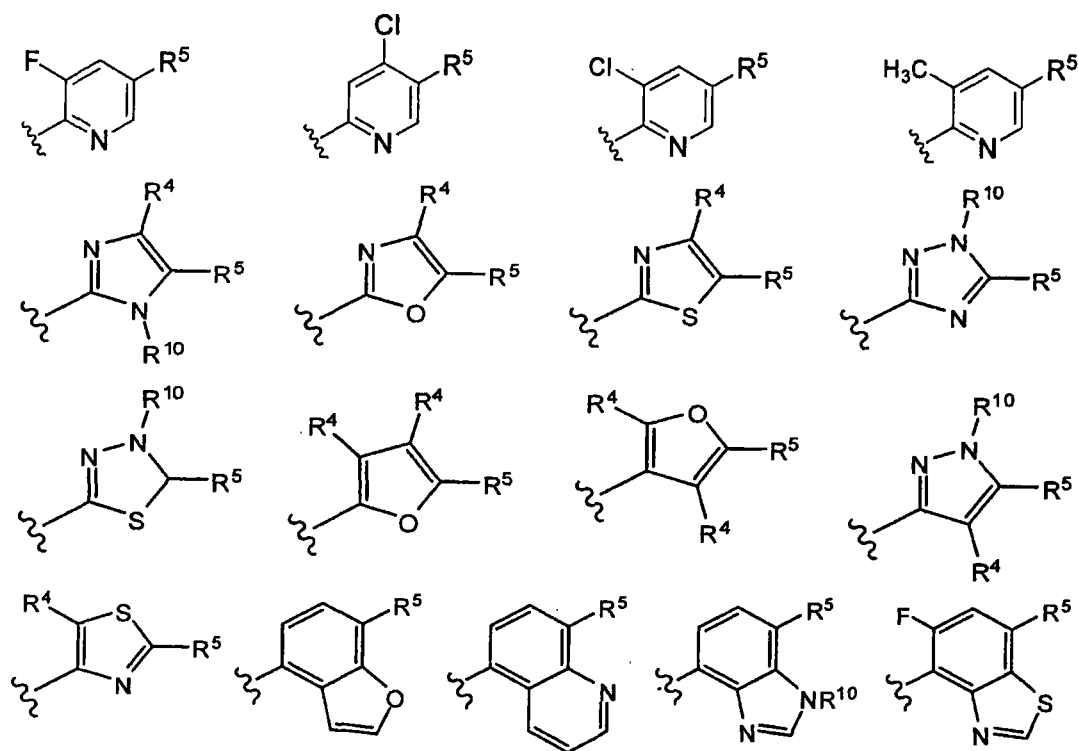


[0098]在某些实施方案中, $L-R^5$ 为 $(C_1-C_{20}$ 杂芳基)- R^5 。例证性的实施方案包括以下结构:

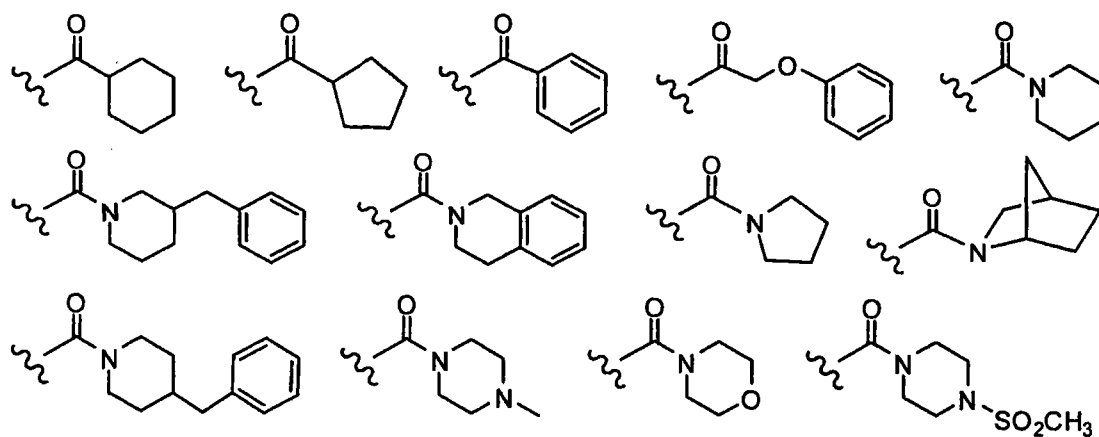


其中波浪线表示与喹啉环的 4-氧基位置的连接点。

[0099]其中 $L-R^5$ 为 $(C_1-C_{20}$ 杂芳基)- R^5 的例证性实施方案也包括以下结构:



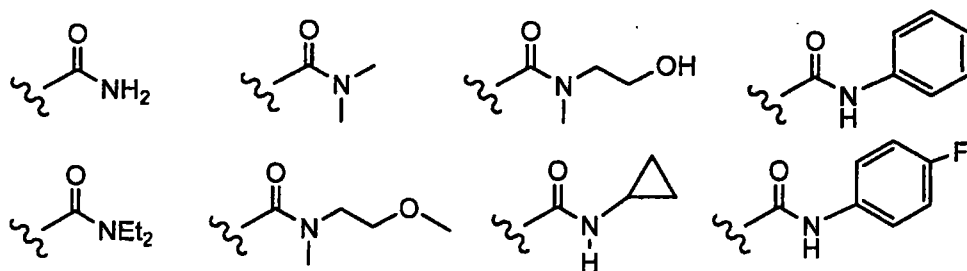
[00100]在某些实施方案中, R^5 为 $-C(=Y)R^{13}$ 。在某些实施方案中, R^{13} 为 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -环烷基、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -芳基、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -O- $(CR^{14}R^{15})_m$ -芳基或 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -杂环基- $(CR^{14}R^{15})_l$ -芳基, 其中所述杂环基部分用 SO_2R^c 或 C_1 - C_{12} 烷基任选取代。例证性的实施方案包括以下结构:



其中波浪线表示与 L 的连接点。

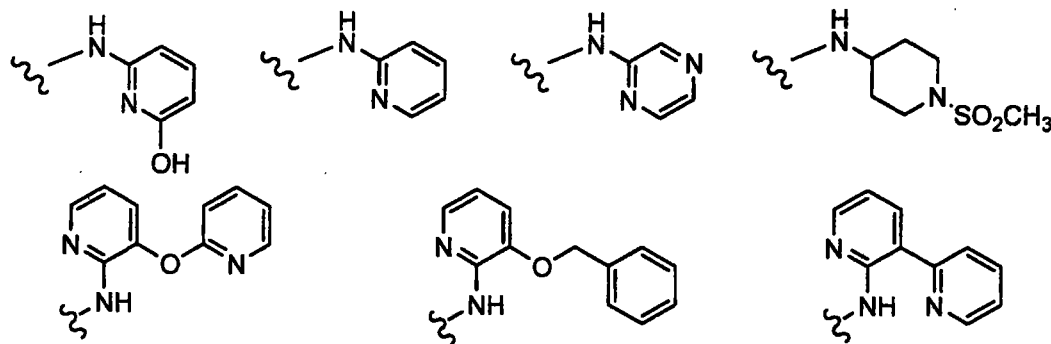
[00101]在某些实施方案中, R^5 为 $-C(=Y)NR^{10}R^{13}$ 。在某些实施方案中, R^{10} 为 H 或 C_1 - C_{12} 烷基并且 R^{13} 为 H、 C_1 - C_6 烷基、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -环烷基或 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -芳基, 其中所述烷基、环烷基和芳基部分用 F 或

OR^a任选取代。R⁵的例证性实施方案包括以下结构:



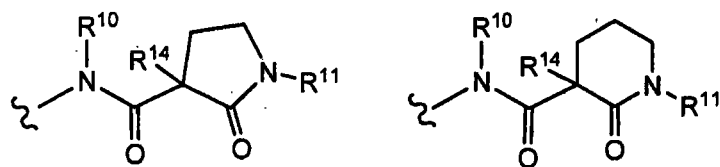
其中波浪线表示与 L 的连接点。

[00102]在某些实施方案中, R⁵为-NR¹⁰R¹³。在某些实施方案中, R¹⁰为 H 或 C₁-C₁₂烷基并且 R¹³为-(CR¹⁴R¹⁵)_n-杂环基或-(CR¹⁴R¹⁵)_n-杂芳基, 其中所述杂环基和杂芳基用 OR^a、SO₂R^c或 O-(CH₂)-芳基任选取代。R⁵的例证性实施方案包括以下结构:

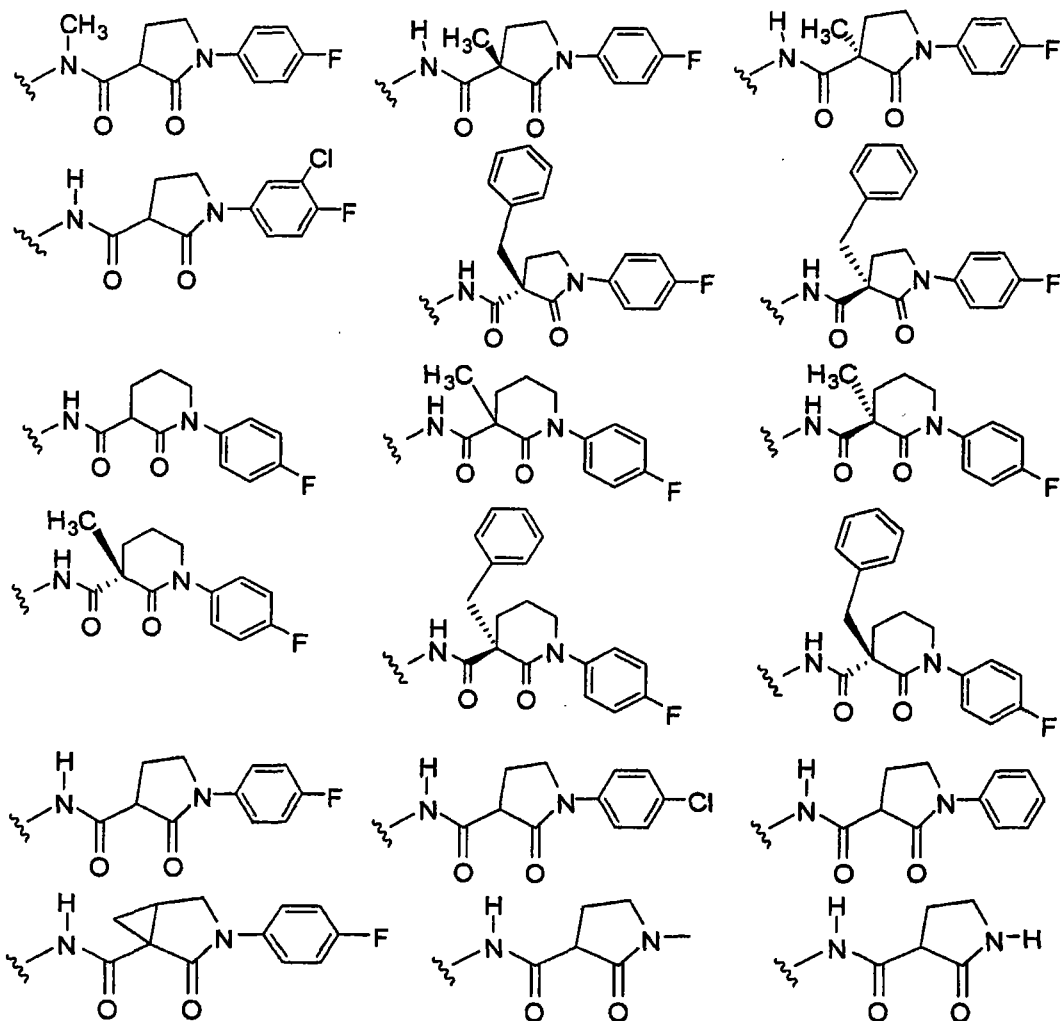


其中波浪线表示与 L 的连接点。

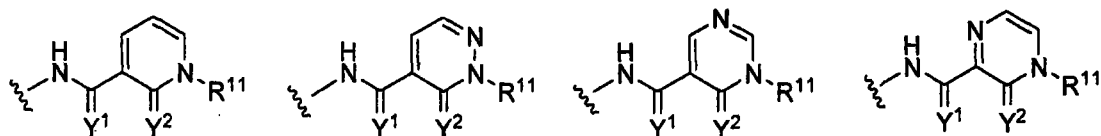
[00103]在某些实施方案中, R⁵为 -NR¹²C(=Y¹)(CR¹⁴R¹⁵)C(=Y²)NR¹⁰R¹¹, 其中 R¹⁵和 R¹⁰任选地与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂环, 并且其中 R¹⁴和相邻的饱和环碳与它们连接的原子一起任选地形成稠合的环丙基环。例证性实施方案包括以下结构:



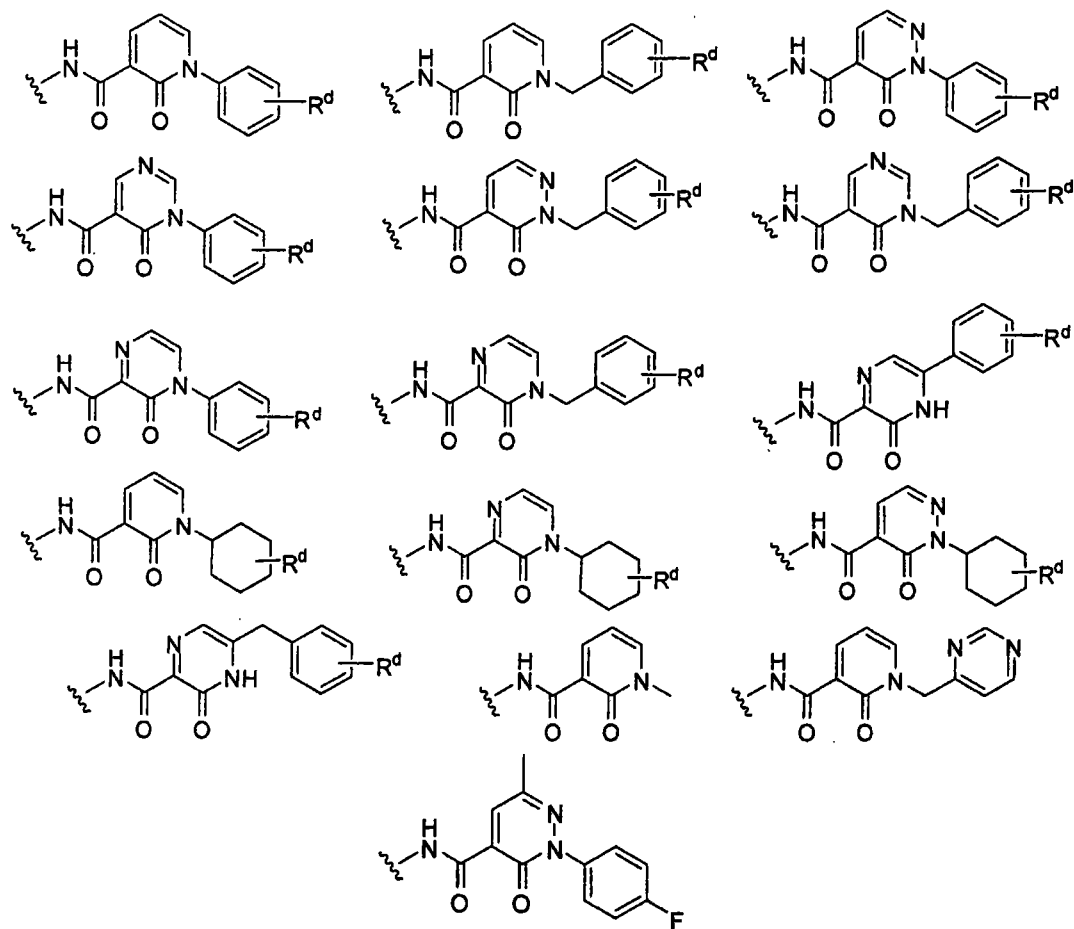
其中波浪线表示与 L 的连接点。R⁵的例证性实施方案包括以下结构:



[00104]在其它的实施方案中, R^5 为 $-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})C(=Y^2)NR^{10}R^{11}$, 其中 R^4 不存在并且 R^{10} 和 R^{15} 与它们连接的氮原子一起形成任选地具有另外的环氮原子的杂芳基环。 R^5 的例证性实施方案包括以下结构:

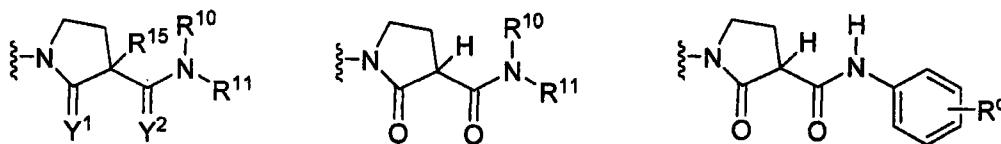


其中 Y^1 和 Y^2 独立地选自 O 和 S; 并且其中波浪线表示与 L 的连接点。在某些实施方案中, R^{11} 为用芳基取代的芳基或 C_1 - C_{12} 烷基, 其中所述芳基部分被任选取代。具体实施方案包括以下结构:

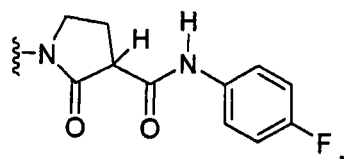


其中环己基和苯基被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 NR^aR^b 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{CR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 链炔基、 $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ 芳基和 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 杂芳基的 R^d 基团任选取代。

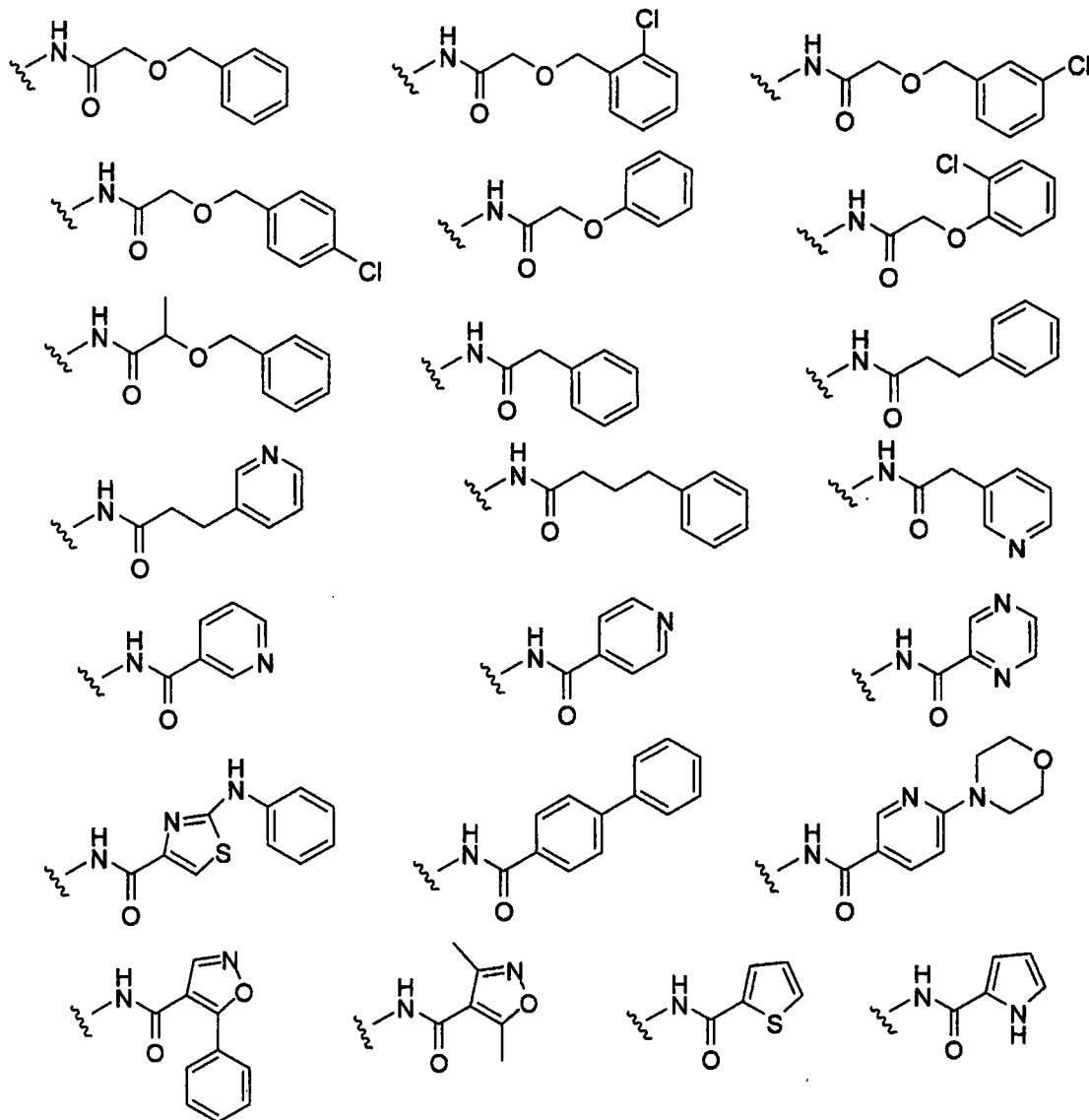
[00105]在某些实施方案中， R^5 为 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}^1)(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{C}(=\text{Y}^2)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ，其中 R^{12} 和 R^{14} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂环。例证性的实施方案包括(但不限于)

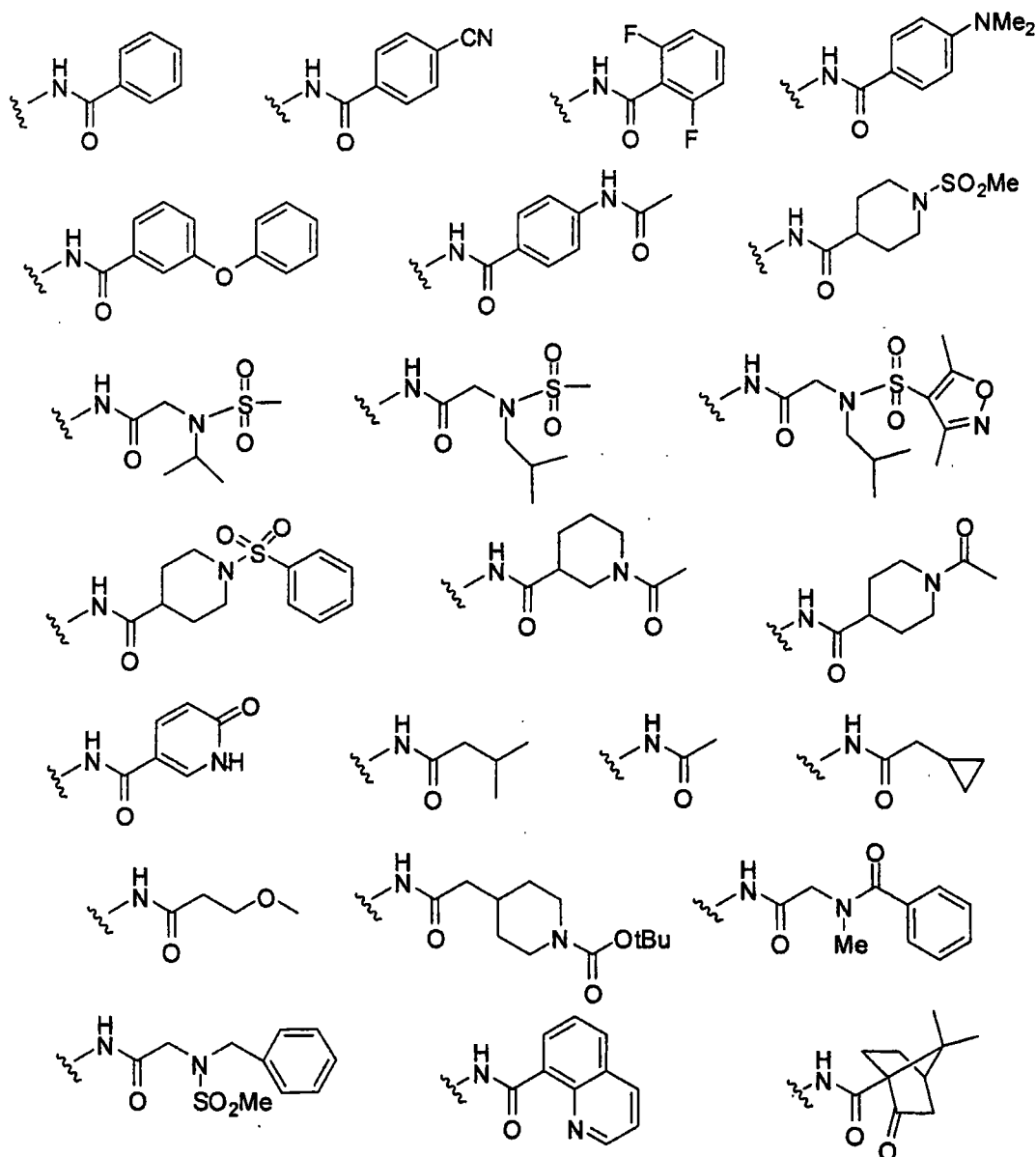


[00106]具体的实例包括



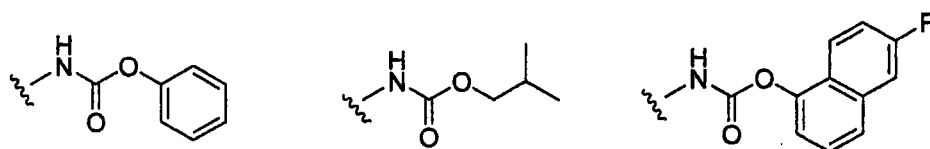
[00107]在其它的实施方案中， R^5 为 $-NR^{10}C(=Y)R^{13}$ 。在某些实施方案中， R^{13} 为 C_1 - C_6 烷基、 $(CR^{14}R^{15})_n-O-(CR^{14}R^{15})_m$ -芳基、 $(CR^{14}R^{15})$ -芳基、 $(CR^{14}R^{15})$ -杂芳基、 $(CR^{14}R^{15})$ -杂环基、 $(CR^{14}R^{15})-N(SO_2R^a)(CR^{14}R^{15})R^{11}$ 或 $(CR^{14}R^{15})NR^{10}C(=O)$ -芳基，其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基部分被任选取代。 R^5 的例证性实施方案包括以下结构：





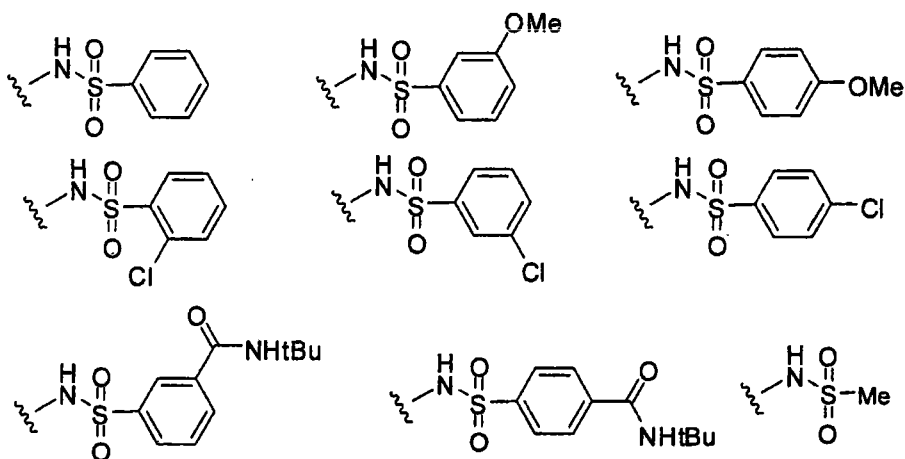
其中波浪线表示与 L 的连接点。

[00108]在某些实施方案中, R^5 为 $-NR^{10}C(=Y)OR^{13}$, 包括以下例证性结构:



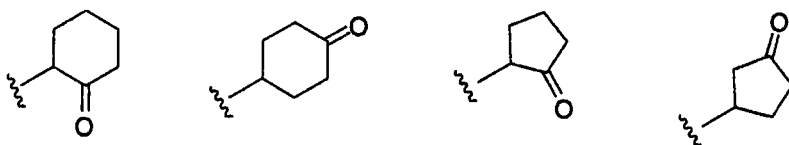
其中波浪线表示与 L 的连接点。

[00109]在某些实施方案中, R^5 为 $-NR^{12}SO_2R^{10}$, 包括其中 R^{10} 为烷基或任选取代的芳基。例证性的实施方案包括以下结构:



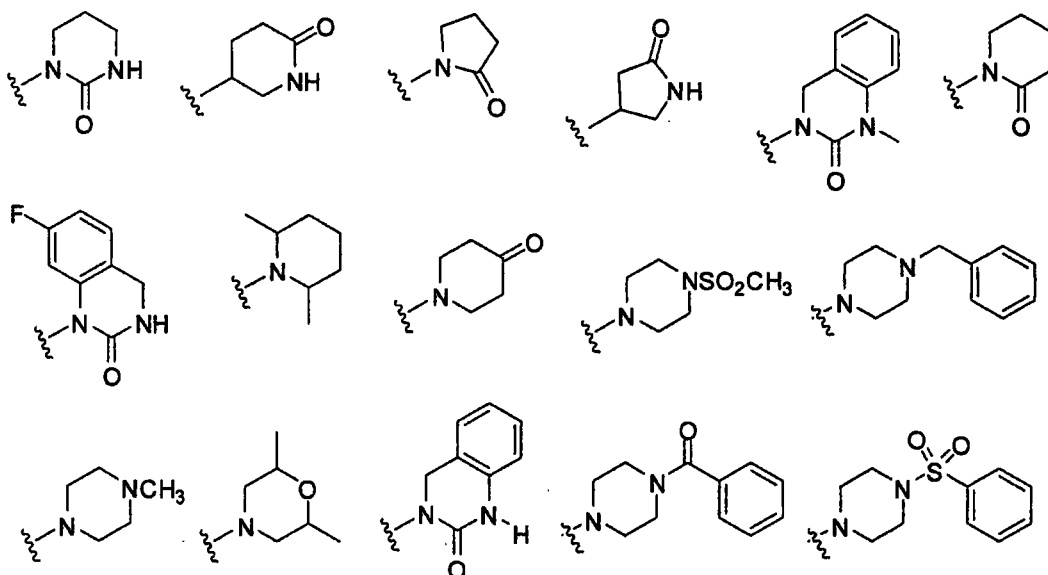
其中波浪线表示与 L 的连接点。

[00110]在某些实施方案中, R^5 为任选取代的碳环基, 包括以下例证性结构:



其中波浪线表示与 L 的连接点。

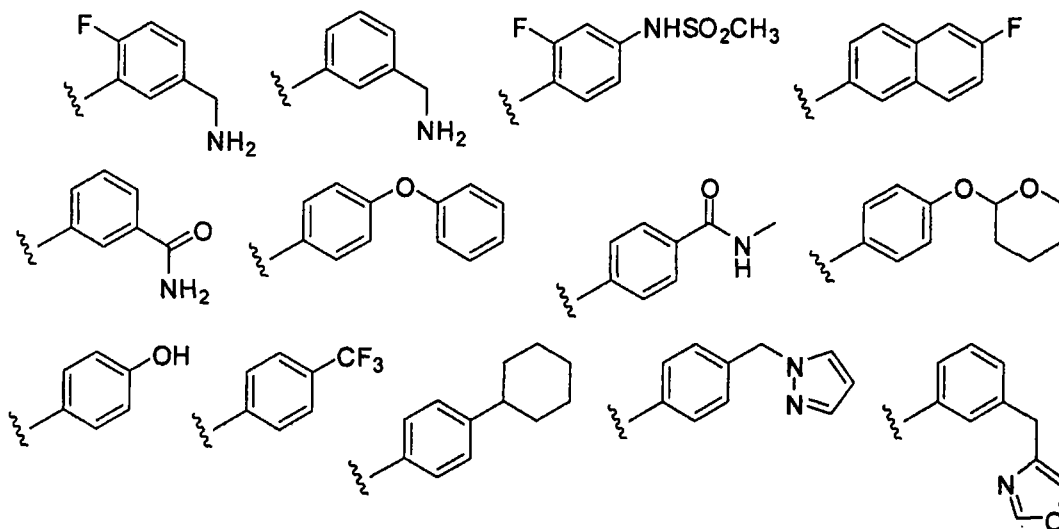
[00111]在某些实施方案中, R^5 为任选取代的杂环基, 包括以下例证性结构:



其中波浪线表示与 L 的连接点。

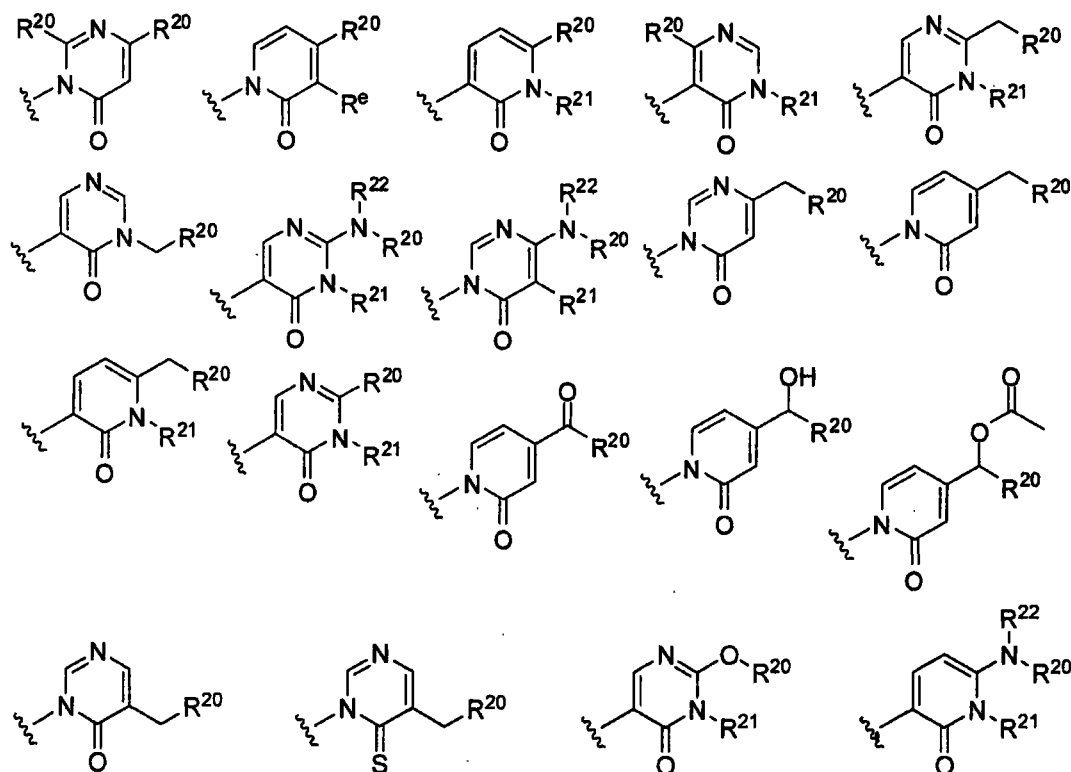
[00112]在某些实施方案中, R^5 为任选取代的芳基, 包括以下例证

性结构:



其中波浪线表示与 L 的连接点。

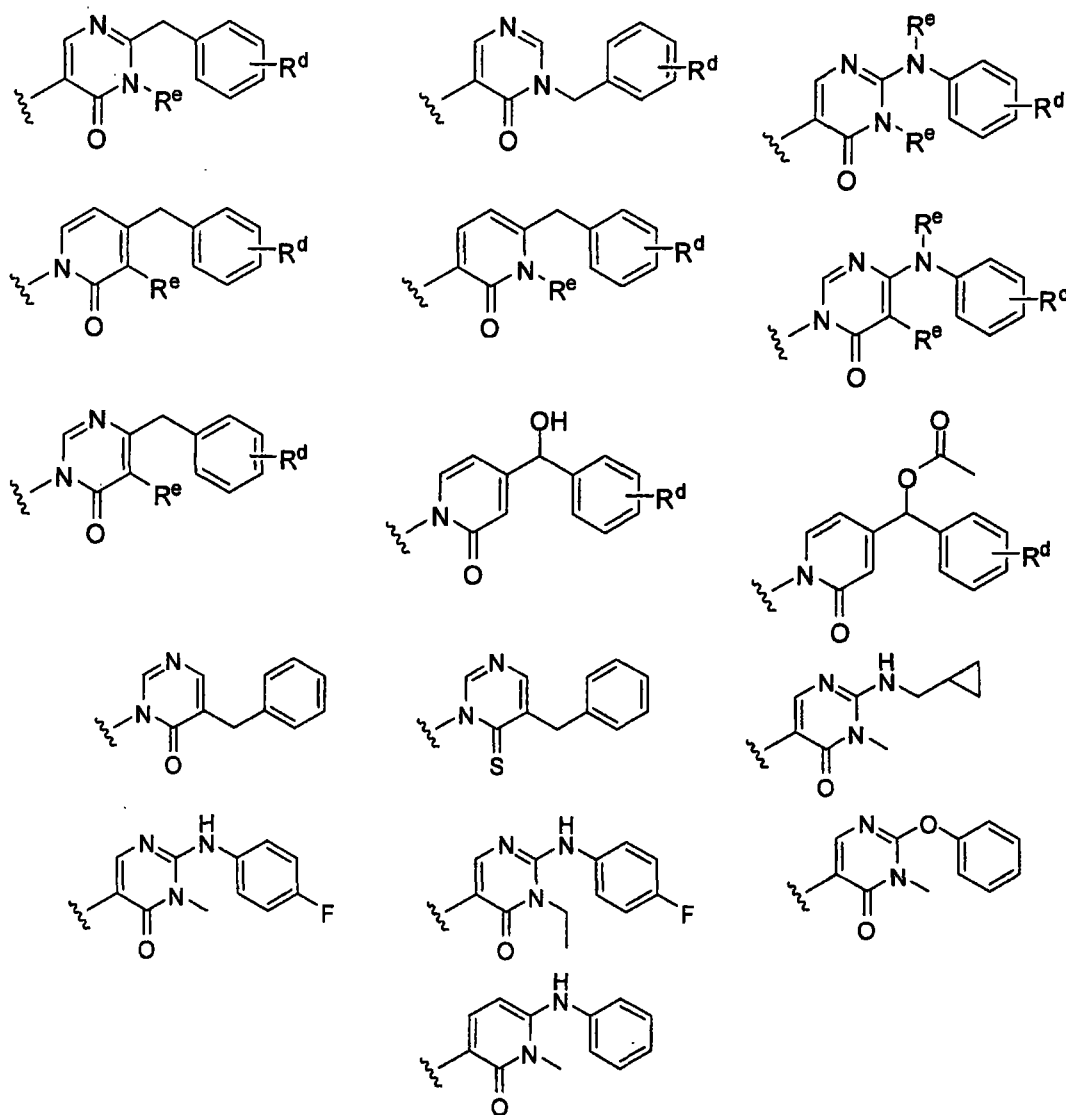
[00113]在某些实施方案中，R⁵为任选取代的杂芳基，包括以下例证性结构：



其中R²⁰为H, C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₂₀芳基或C₁-C₂₀杂芳基, 并且R²¹和R²²独立地选自H或C₁-C₁₂烷基, 其中所述烷基、

环烷基、芳基、杂芳基被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br、I 和 C_1 - C_{12} 烷基的基团任选取代；并且其中波浪线表示与 L 的连接点。在某些实施方案中， R^{20} 为 H。

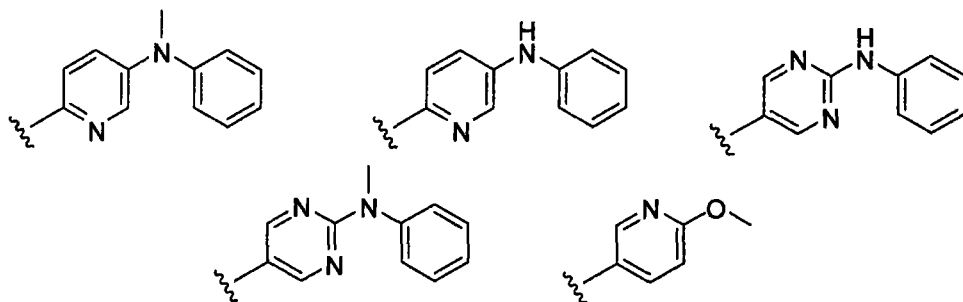
[00114]在某些实施方案中， R^5 为任选取代的杂芳基，包括以下例证性结构：



其中苯基被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、 CF_3 、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 NR^aR^b 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $CR^aC(=O)R^b$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 链炔基、 C_6 - C_{20} 芳基和 C_1 - C_{20} 杂芳基的 R^d 基团任选取代；并且每一个 R^c 独立地为 H、 C_1 - C_4 烷基或 $NHC(=O)$ -芳基，其中所

述芳基用卤素任选取代。

[00115]在某些实施方案中， R^5 为任选取代的杂芳基，包括下述性结构：



[00116]本发明的喹啉化合物可包含不对称或手性中心，并且因此以不同的立体异构形式存在。意欲使本发明化合物的所有立体异构形式形成本发明的部分，包括(但不限于)非对映体、对映体和阻转异构体及其混合物如外消旋混合物。

[00117]另外，本发明包括所有的几何和位置异构体。例如，如果本发明的喹啉化合物包含双键或稠合环，顺式-和反式-形式及其混合物包含在本发明的范围内。单一的位置异构体及位置异构体的混合物两者，例如由嘧啶和吡嗪环的 N-氧化生成的那些，也处于本发明的范围内。

[00118]在此显示的结构中，其中没有规定任何具体手性原子的立体化学，那么期待所有的立体异构体并且作为本发明化合物包含在内。当通过表示特定构型的实线楔形或虚线楔形规定立体化学时，那么立体异构体是因此规定和定义的。

[00119]本发明化合物可以非溶剂化及用药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等溶剂化的形式存在并且本发明意欲包括溶剂化和非溶剂化形式两者。

[00120]本发明化合物也可以不同的互变异构形式存在，并且所有这样的形式包含在本发明范围内。术语“互变异构体”或“互变异构形式”指可通过低能垒相互转化的不同能量的结构同分异构体。例如，质

子互变异构体(也称做质子转移互变异构体)包括通过质子迁移相互转化例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化作用。价键互变异构体包括通过一些成键电子的改组相互转化。

[00121]本发明也包括与在此列举的那些相同,但是一个或多个原子用具有与自然界中通常发现的原子量或原子序数不同的原子量或原子序数的原子替代的同位素标记的本发明化合物。期待如同所规定的任何具体原子或元素的所有同位素及其用途处于本发明的范围内。可结合到本发明化合物中的例证性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。某些同位素标记的本发明化合物(例如用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些本发明化合物)用于化合物和/或底物组织分布试验。氚化(^3H)和碳-14(^{14}C)同位素用于其易于制备和可检测性。另外,用较重同位素例如氘(即 ^2H)取代可得到由于更大的代谢稳定性引起的某些治疗有利条件(例如增加体内半衰期或减少剂量要求)并因此在某些情况中可以是优选的。发射同位素例如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 的正电子用于正电子发射层析术(PET)研究以检验底物受体占据。通过与在以下描述的流程和/或实施例中公开的那些类似的以下方法,通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂,通常可制备同位素标记的本发明化合物。

cMET 抑制剂化合物的合成

[00122]通过包括与化学领域熟知的那些类似方法的合成途径,具体地讲借助在此包含的描述,可合成本发明的式 I 喹啉化合物。起始原料通常可得自商业来源例如 Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI)或者采用本领域技术人员熟知的方法容易地制备(例如通过在 Louis F. Fieser 和 Mary Fieser, *用于有机合成的试剂(Reagents for Organic Synthesis)*,第 1-19 卷, Wiley, N.Y.(1967-1999 编辑)或者 *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl.编辑. Springer-Verlag, Berlin,

包括增刊(也可通过 Beilstein 在线数据库得到)中通常所述方法制备)。

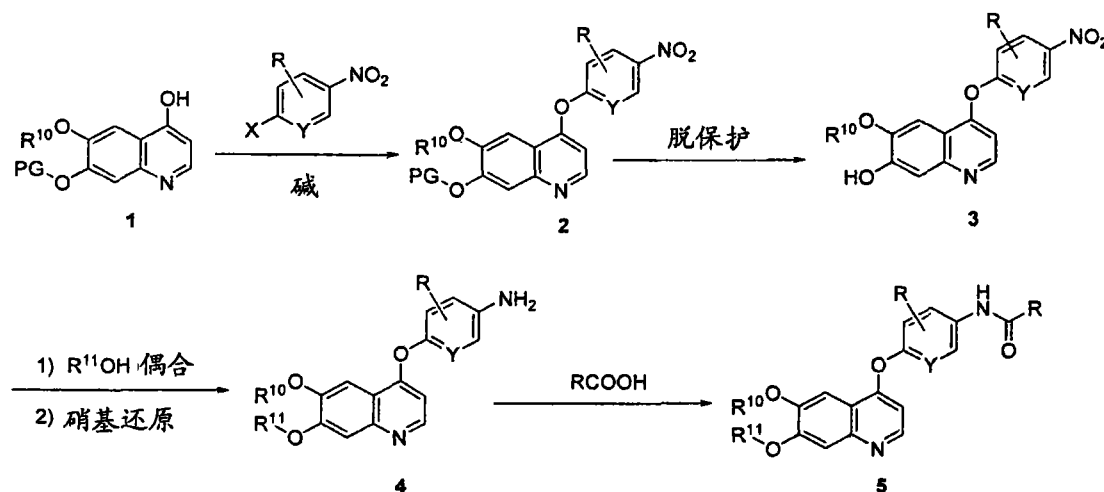
[00123]在某些实施方案中,采用制备喹啉化合物和其它杂环熟知的方法可易于制备式 I 化合物,所述方法在: 综合性杂环化学 (Comprehensive Heterocyclic Chemistry), 编辑 Katritzky 和 Rees, Pergamon 出版社, 1984; Klemm 等(1970) J. Hetero. Chem. 7(2):373-379; Klemm 等(1974) J. Hetero. Chem. 11(3): 355-361; Klemm 等(1976) J. Hetero. Chem. 13:273-275; Klemm 等(1985) J. Hetero. Chem. 22(5):1395-1396; Bisagni 等(1974) Bull. Soc. Chim. Fr. (3-4, Pt.2):515-518; Frehel 等(1984) 杂环(Heterocycles) 22(5):1235-1247; WO 93/13664; WO 2004/012671; WO 2005/061476; U.S.申请公开号 2003/0045540、US 2003/0105089 和 2004/0024210;及 U.S.专利第 5252581、6232320 和 6579882 号中描述。

[00124]式 I 化合物可单独制备或者作为含有至少 2 个,例如含有 5-1000 个化合物或 10-100 个化合物的化合物库制备。通过组合式'分离-混合'方法或者通过采用溶液相或固相化学的多平行合成,通过本领域技术人员已知的方法,可制备式 I 的化合物库。因此本发明的另一个方面提供了含有至少 2 个化合物或其药学上可接受的盐的化合物库。

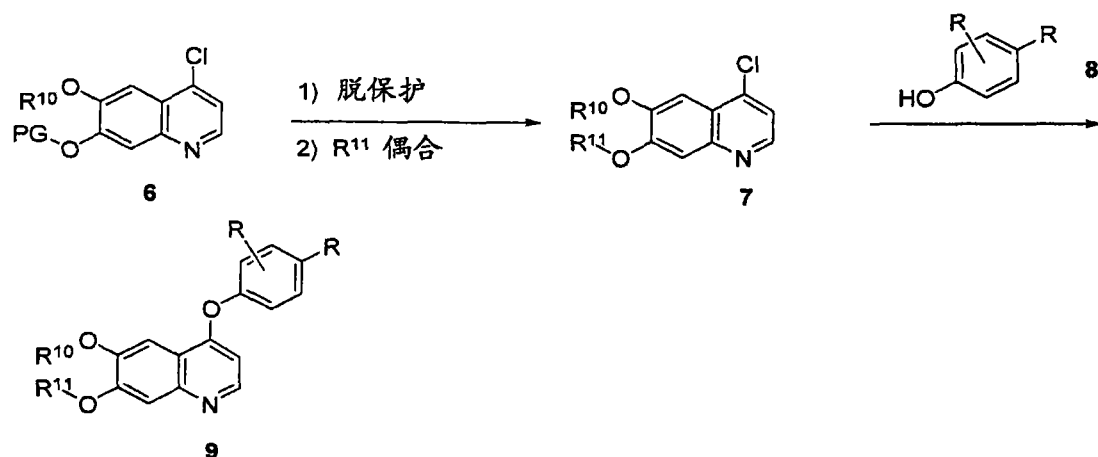
[00125]为了图解说明的目的,流程 1-20 显示了用于制备本发明化合物及关键中间体的通法。对于各反应步骤的更详细描述,参见以下实施例部分。本领域技术人员应意识到,其它合成途径可用于合成本发明化合物。尽管具体的起始原料和试剂在流程中得到描述并在以下得到讨论,其它起始原料和试剂可易于替代以提供多种衍生物和/或反应条件。另外,按照本公开,采用本领域技术人员熟知的常规化学,可进一步修饰通过以下描述的方法制备的许多化合物。

[00126]在制备式 I 化合物中,保护中间体的远距离官能团(例如伯或仲胺)可以是必要的。对这样保护的必要性将依远距离官能团的性质和制备方法的条件而变化。合适的氨基保护基团(NH-Pg)包括乙酰基、

三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(CBz)和 9-苄基亚甲基氧基羰基(Fmoc)。对这样保护的必要性由本领域技术人员易于确定。保护基及其用途的一般性描述参见 T.W. Greene, 有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons, New York, 1991。

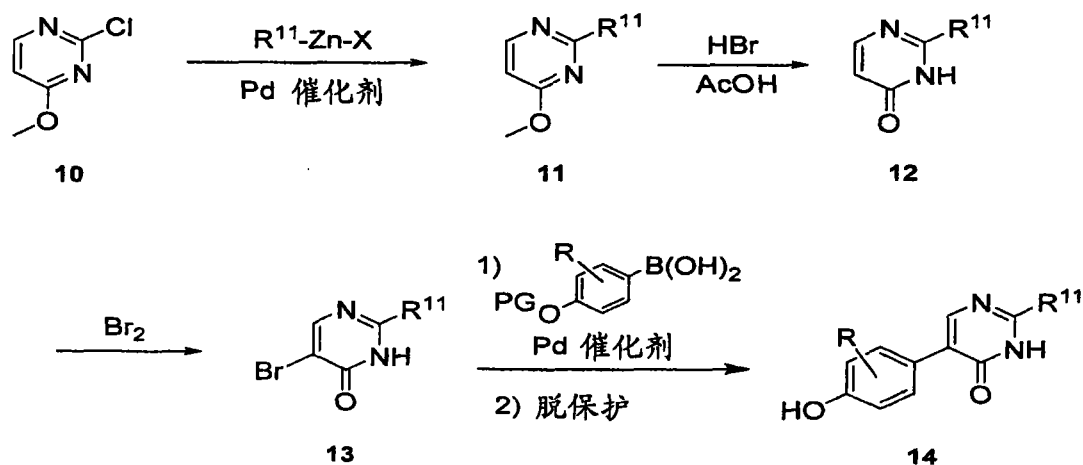


[00127]流程 1 显示了用于合成中间体化合物 4 的通法, 该中间体化合物用于合成式 I 化合物。4-苯氧基-6,7-二烷氧基喹啉的合成先前已在 US 2004/0242603、US 2005/0002326、WO 2005/030140; J. Med. Chem. (2005) 48:1359-1366 中得到报导。如在流程 1 中显示的那样, 采用合适的碱(例如 Cs_2CO_3 、 NaH 、 KOt-Bu 等), 4-羟基-6,7-二烷氧基喹啉 1 与可变化取代的对-卤代硝基芳烃或杂芳烃反应, 得到中间体 2, 其中 X 为 F 或 Cl 和 Y 为 N 或 CH。然后可除去保护基 PG(在其中 PG=苄基的情况中, HBr 或 TFA 可用于脱保护), 得到中间体 3, 并且通常采用 Mitsunobu 条件或用烷基卤化物与碱进行烷基化, 引入新的 7-烷氧基取代基。在氢化条件下或用乙酸中的锌还原硝基, 得到关键中间体 4。或者, 保护基 PG 替换为 R^{11} 的交换可自序列中省略并因此提供具有最初在中间体 1 中包含的 6,7-二烷氧基取代基的化合物 4。然后采用标准酰胺键构建方法, 化合物 4 可与合适的酸(如按照以下流程 13-17 那样制备)偶合, 得到化合物 5。



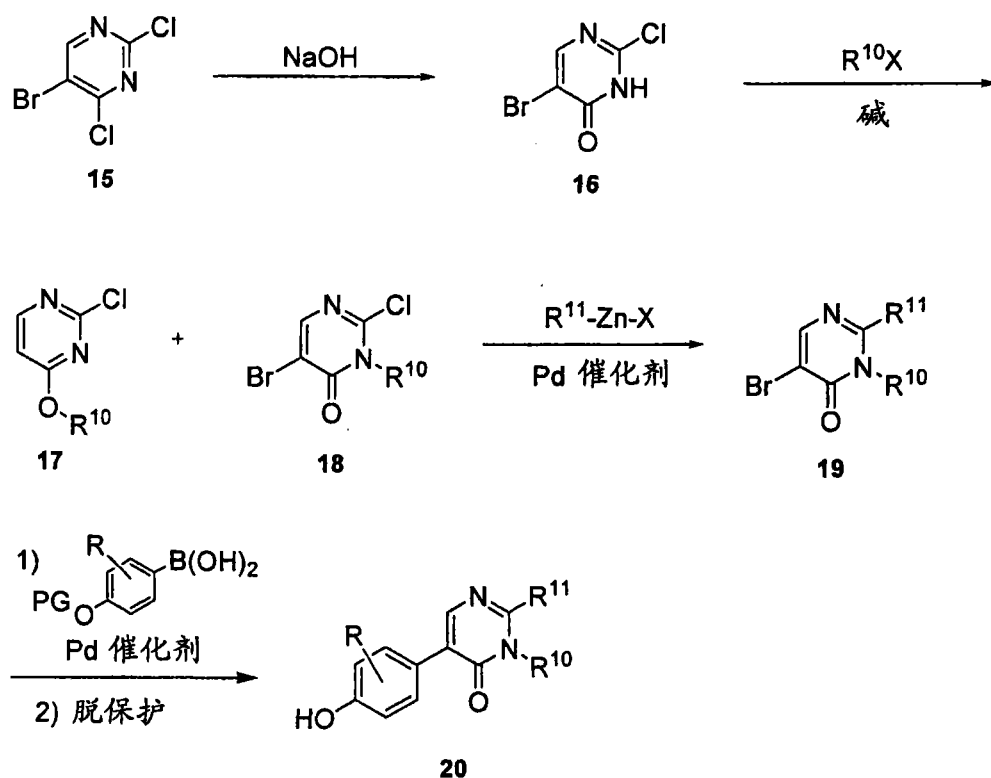
流程 2

[00128]流程 2 显示了用于合成化合物 9 的通法合成途径, 化合物 9 用于合成式 I 化合物。通过通常采用 POCl_3 、 MeSO_2Cl 等将相应的羟基喹啉(化合物 1, 流程 1)氯化, 可制备 4-氯-6,7-二烷氧基喹啉例如化合物 6。然后可除去保护基 PG(在其中 PG=苄基的情况中, HBr 或 TFA 可用于脱保护), 并且通常采用 Mitsunobu 条件或用烷基卤化物与碱烷基化引入新的 7-烷氧基取代基, 得到化合物 7。然后在碱性条件下, 通常为在溴苯中的 DMAP 或者在 DMF 中的 Cs_2CO_3 存在下, 化合物 7 可与官能化苯酚 8 反应(以下显示了用于合成优选的官能化苯酚的通法流程), 得到化合物 9。依苯酚官能化而定, 化合物 9 可任选地进一步被处理。或者, PG 替换为 R^{11} 可自序列中省略并因此提供具有最初在中间体 6 中包含的 6,7-二烷氧基取代基的中间体 9。



流程 3

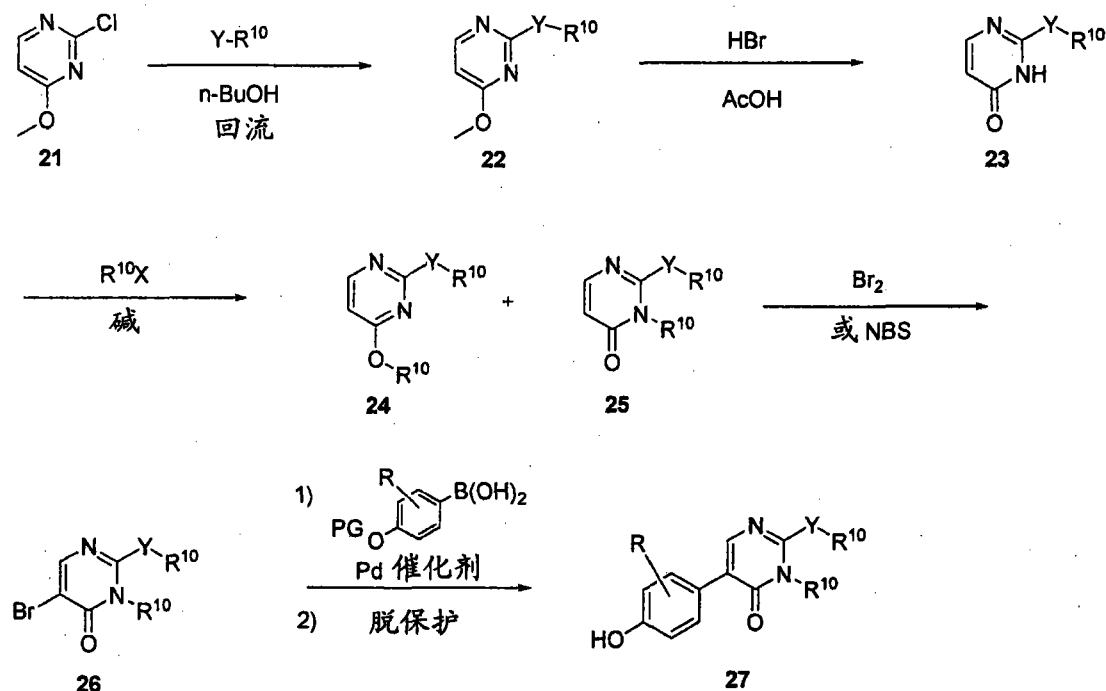
[00129]流程 3 显示了用于制备苯酚化合物 **14** 的途径。市售可得到的 2-氯-4-甲氧基嘧啶 **10** 与合适的锌试剂和钯催化剂反应, 得到 2-取代的 4-甲氧基嘧啶 **11**。用乙酸中的 HBr 使甲氧基嘧啶脱保护, 得到 2-取代的嘧啶酮 **12**。5-位溴化, 得到嘧啶酮中间体 **13**。化合物 **13** 与合适的硼酸进行 Suzuki 偶合, 得到双环中间体, 其在将苯酚最终脱保护后得到化合物 **14**, 后者可如在流程 2 中显示的那样与合适的核心中间体 **7** 反应, 得到化合物 **9**。



流程 4

[00130]流程 4 显示了用于制备 1-取代的嘧啶酮中间体 **20**(其中 R^{10} 独立地选自 H、烷基、芳基和杂芳基)的途径。如在 EP1506967 A1 中所述, 5-溴-2,4-二氯嘧啶 **15** 用 NaOH 水解, 得到 5-溴-2-氯嘧啶 4(3H)-酮 **16**。经合适的碱(例如醇钠、氢化锂或氢化钠等)介导, 用烷基化剂(例如碘甲烷等)可实现化合物 **16** 的烷基化, 得到 1-取代的嘧啶酮, 提供异构体 **17** 和 **18** 的混合物。采用本领域技术人员已知的纯化技术(例如快速层析法、反相 HPLC 等), 可分离异构体 **17** 和 **18**。化合物 **18** 与

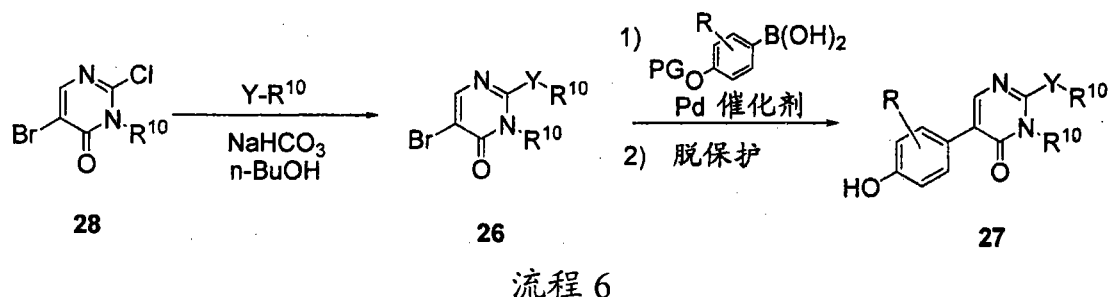
合适的锌试剂和钯催化剂反应, 得到 2-取代的中间体 **19**。化合物 **19** 与合适的硼酸进行 Suzuki 偶合, 随后将苯酚最终脱保护, 得到化合物 **20**, 后者可如在流程 2 中显示的那样与合适的核中间件 **7** 反应, 得到化合物 **9**。



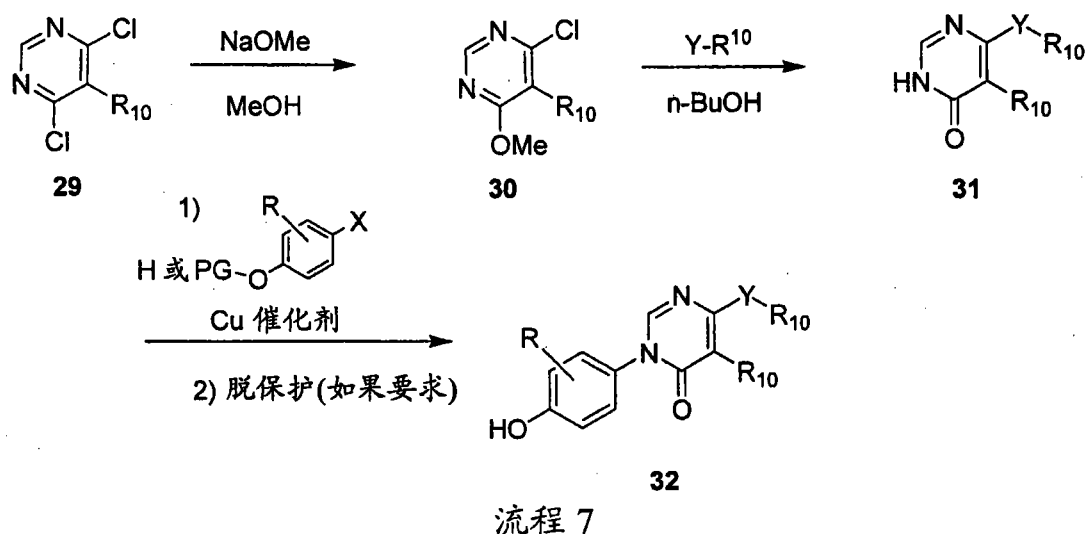
流程 5

[00131]流程 5 显示了用于制备苯酚中间体 **27**(其中 R^{10} 独立地选自 H、烷基、芳基和杂芳基)的方法。在合适的溶剂例如正丁醇中, 于回流温度下, 可实现用式 HY-R^{10} 化合物(其中 Y 为 O、N 或 S)将 2-氯-4-甲氧基嘧啶 **21** 的亲核取代, 得到中间体 **22**。用乙酸中的 HBr 使甲氧基嘧啶脱保护, 得到 2-取代的嘧啶酮 **23**。经合适的碱(例如醇钠、氯化锂或氯化钠等)介导, 用烷化剂(例如碘甲烷等)可实现 **23** 的烷基化, 得到 1-取代的嘧啶酮, 提供异构体 **24** 和 **25** 的混合物。采用本领域技术人员已知的纯化技术(例如快速层析法、反相 HPLC 等), 可分离异构体 **24** 和 **25**。用溴化剂例如 Br_2 或 NBS 在 5-位溴化, 得到化合物 **26**。化合物 **26** 与合适的硼酸进行 Suzuki 偶合, 得到双环中间体, 其在将苯酚最终脱保护后得到化合物 **27**。化合物 **27** 可如在流程 2 中

显示的那样与合适的核中间件 7 反应，得到化合物 9。

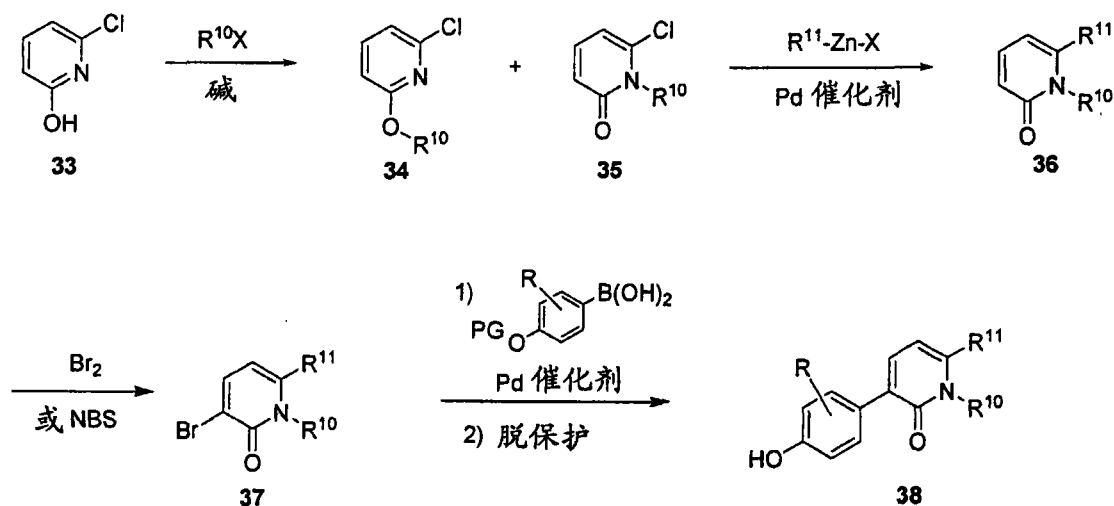


[00132]流程 6 显示了至化合物 27(其中 R^{10} 独立地选自 H、烷基、芳基和杂芳基)的另一种可供选择的途径。在升高的温度下，用在合适的溶剂例如正丁醇中的碱如 NaHCO_3 ，可实现用式 HY-R^{10} 化合物(其中 Y 为 O、N 或 S)将化合物 28 的亲核取代，得到中间体 26。化合物 26 与合适的硼酸进行 Suzuki 偶合，得到双环中间体，其在将苯酚最终脱保护后得到化合物 27。然后中间体 27 可如在流程 2 中显示的那样与合适的核中间件 7 反应，得到化合物 9。



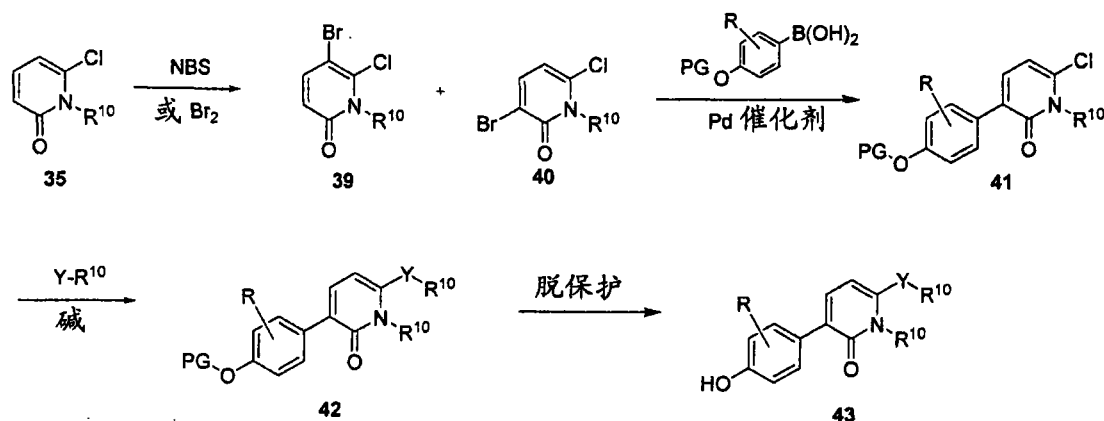
[00133]流程 7 显示了至苯酚中间体 32(其中 R^{10} 独立地选自 H、烷基、芳基和杂芳基)的途径。在合适的溶剂例如甲醇中，于升高的温度下可实现用 NaOMe 将化合物 29 亲核取代。在升高的温度下，用在合适的溶剂例如正丁醇中的碱如 NaHCO_3 ，可实现用式 HY-R^{10} 化合物(其中 Y 为 O、N 或 S)将化合物 30 的亲核取代，形成 5-取代的嘧啶酮 31。在这些反应条件下，也可实现甲氧基嘧啶脱保护，得到嘧啶酮。或者，

可用在乙酸中的 HBr 实现将甲氧基嘧啶脱保护。铜(I)-介导的化合物 **31** 与合适的卤化物偶合, 得到化合物 **32**。在一些情况中, 用于偶合反应的卤化物含有标准保护基。在那些情况中, 保护基可通过本领域已知的标准条件除去。然后化合物 **32** 可如在流程 2 中显示的那样与合适的核中心中间体 **7** 反应, 得到化合物 **9**。



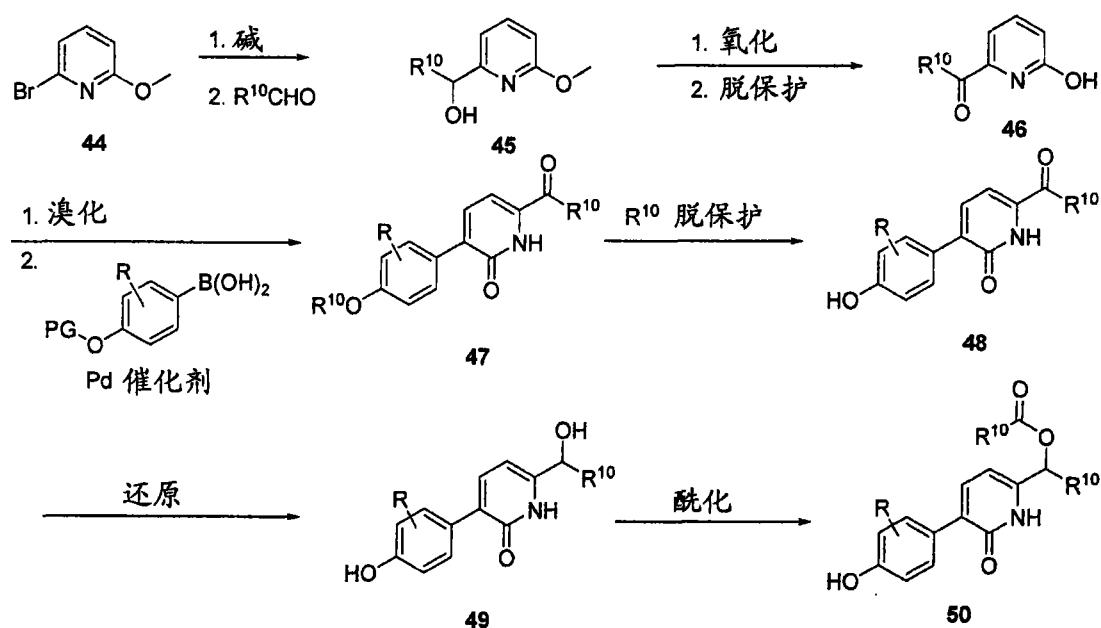
流程 8

[00134]流程 8 显示了用于制备 1-取代的吡啶酮中间体 **38** (其中 R^{10} 独立地选自 H、烷基、芳基和杂芳基) 的途径。经合适的碱 (例如碳酸钾、醇钠、氯化锂或氯化钠等) 介导, 用烷基化剂 (例如碘甲烷等) 可实现 6-氯吡啶-2-醇 **33** 的烷基化, 得到 1-取代的吡啶酮 **35**, 提供异构体 **34** 和 **35** 的混合物。采用本领域技术人员已知的纯化技术 (例如快速层析法、反相 HPLC 等), 可分离异构体 **34** 和 **35**。然后化合物 **35** 与合适的锌试剂和钯催化剂反应, 得到 6-取代的化合物 **36**。用溴化剂例如 Br_2 或 NBS 使 3-位溴化, 得到吡啶酮中间体 **37**。化合物 **37** 与合适的硼酸进行 Suzuki 偶合, 随后将苯酚最终脱保护, 得到化合物 **38**, 然后后者可如在流程 2 中显示的那样与合适的核中心中间体 **7** 反应, 得到化合物 **9**。



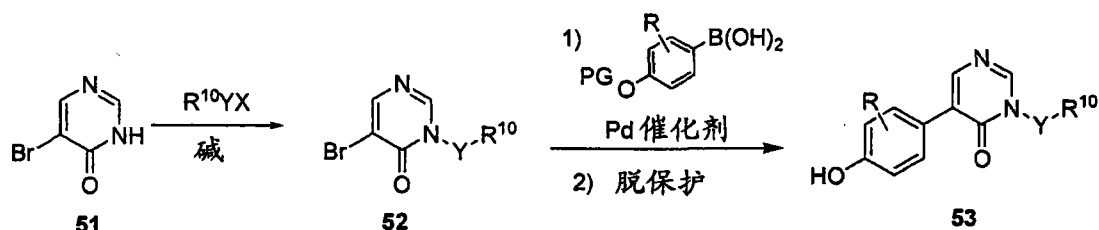
流程 9

[00135]流程 9 显示了用于制备苯酚中间体 **43**(其中 R^{10} 独立地选自 H、烷基、芳基和杂芳基)的方法。用溴化剂例如 Br_2 或 NBS 使可如在流程 8 中显示的那样合成的 1-取代的吡啶酮 **35** 溴化, 得到异构体 **39** 和 **40** 的混合物。采用本领域技术人员已知的纯化技术(例如快速层析法、反相 HPLC 等), 可分离异构体 **39** 和 **40**。化合物 **40** 与合适的硼酸进行 Suzuki 偶合, 得到化合物 **41**。在合适的温度(-78°C -室温)下, 经合适的碱例如 LDA、LiHMDS、NaHMDS 或 KHMDS 介导, 在合适的溶剂例如 THF 中, 可实现用式 HY-R^{10} 化合物(其中 Y 为 O、N 或 S)将化合物 **41** 亲核取代, 得到化合物 **42**。将苯酚最终脱保护, 得到化合物 **43**, 然后后者可如在流程 2 中显示的那样与合适的核心中间体 **7** 反应, 得到化合物 **9**。



流程 10

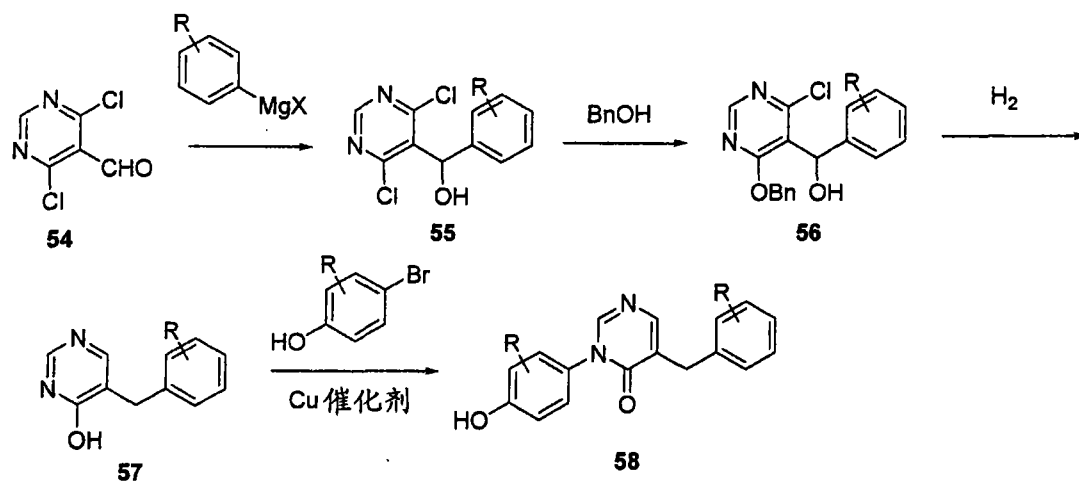
[00136]流程 10 显示了用于制备 6-酰基吡啶 2(1H)-酮苯酚化合物 48 的途径。市售可得到的溴代吡啶 44 进行碱介导的卤素替换，随后用醛猝灭，得到仲醇化合物 45。将醇氧化，随后脱甲基化，得到化合物 46。将化合物 46 溴化，随后与合适的硼酸进行 Suzuki 偶合，得到偶合化合物 47。将苯酚最终脱保护，得到化合物 48，然后后者可如在流程 2 中显示的那样与合适的核中间体 7 反应，得到化合物 9。将该化合物用硼氢化钠还原，得到化合物 49，并将化合物 49 乙酰化，得到中间体 50。化合物 49 和 50 也可如在流程 2 中显示的那样与合适的化合物 7 反应，得到化合物 9。



流程 11

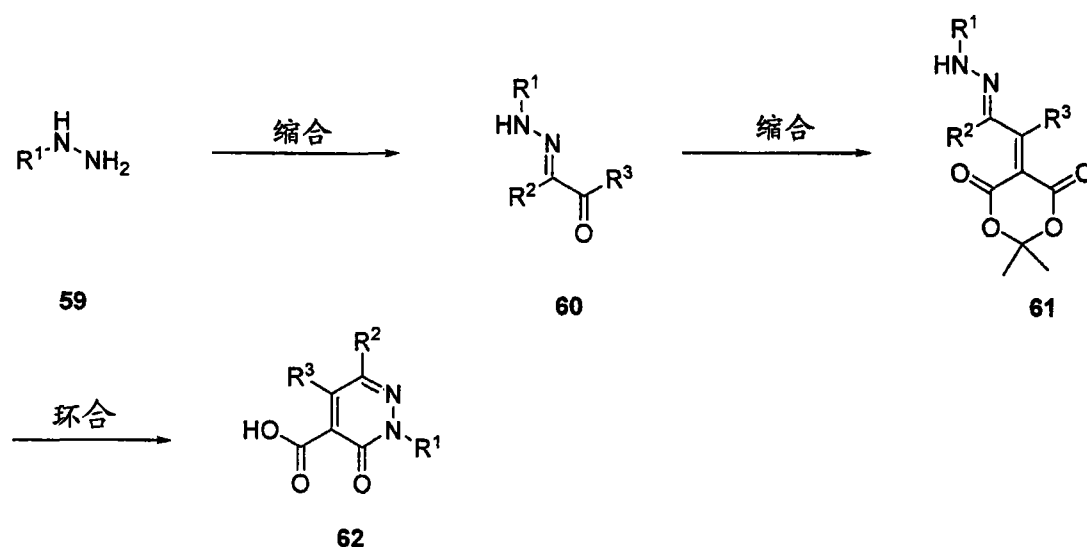
[00137]流程 11 显示了用于制备 3-苄基取代的嘧啶-4(3H)-酮苯酚化合物 53 的途径，后者用于合成式 I 化合物。5-溴代嘧啶-4(3H)-酮 51 与碱例如 NaH 和式 $R^{10}-Y-X$ 合适的溴化物或氯化物反应，得到相

应的 3-苄基-5-溴代嘧啶-4(3H)-酮 **52**。化合物 **52** 与合适的硼酸进行 Suzuki 偶合，得到偶合中间体，其在将苯酚最终脱保护后，得到化合物 **53**，后者可如在流程 2 中显示的那样与合适的核心中间体 **7** 反应，得到化合物 **9**。



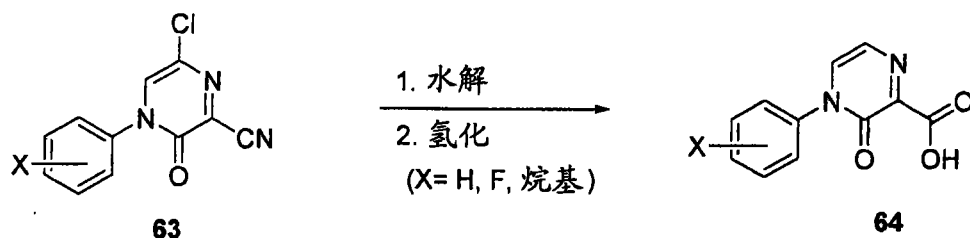
流程 12

[00138]流程 12 显示了用于制备 5-苄基-3-(4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮苯酚中间体 **58** 的途径，后者用于合成式 I 化合物。市售可得到的 4,6-二氯嘧啶-5-甲醛 **54** 与适当取代的苯基卤化镁反应，得到仲醇 **55**。单苄基化得到化合物 **56**，使后者受到氢化，得到 **57**。铜(I)介导化合物 **57** 与合适的苯酚偶合，得到要求的化合物 **58**，后者可如在流程 2 中显示的那样与合适的核心中间体 **7** 反应，得到化合物 **9**。



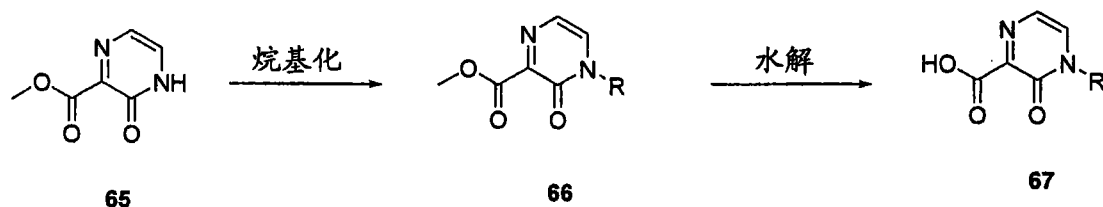
流程 13

[00139]如在流程 13 中所述, 采用由 McNab H.等(1982) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1:1845 描述的方法, 可制备哒嗪基羧酸化合物 **62**。用标准脱水条件, 例如在室温下用乙酸可使取代的胍 **59** 转化为亚胍基乙醛 **60**。在合适的有机溶剂例如甲苯、苯或二噁烷中, 于室温下, 采用乙酸哌啶鎓作为催化剂制备羰基缩合产物 **61**。通过在 70℃下, 于碱性条件(在甲醇中的甲醇钠)下环合, 自亚胍基亚乙基 **61** 制备羧酸哒嗪酮 **62**。当 R^2 或 $R^3=CH_3$ 或烷基时, 通过化合物 **60** 的缩合和环合, 以一勺烩反应可得到要求的产物 **62**。然后化合物 **62** 可用于将苯胺中间体 **4** 酰化, 其制备式 I 化合物的制备在流程 1 中得到描述。



流程 14

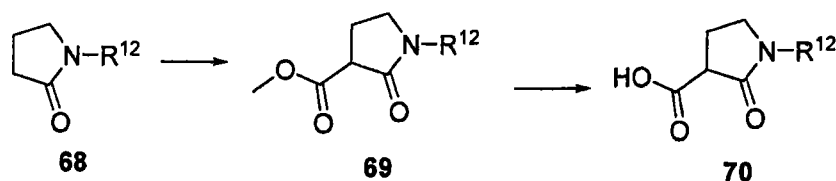
[00140]流程 14 显示了用于制备氧代-4-苯基-3,4-二氢吡嗪-2-羧酸的途径。采用由 Hoornaert, G.,等(1983) J. Heterocyclic Chem. 20:919 和 Hoornaert, G.,等(1990) Tetrahedron 46:5715 描述的方法制备吡嗪-2-腈 **63**。通过水解为羧酸, 随后在氢解条件下除去氯基团, 可制备吡嗪-2-羧酸 **64**, 得到要求的 3-氧代-4-苯基-3,4-二氢吡嗪-2-羧酸 **64**。然后酸 **64** 可通过标准酰胺键形成技术与按照流程 1 制备的具有核心 **4** 的苯胺偶合, 得到最终化合物 **5**。



流程 15

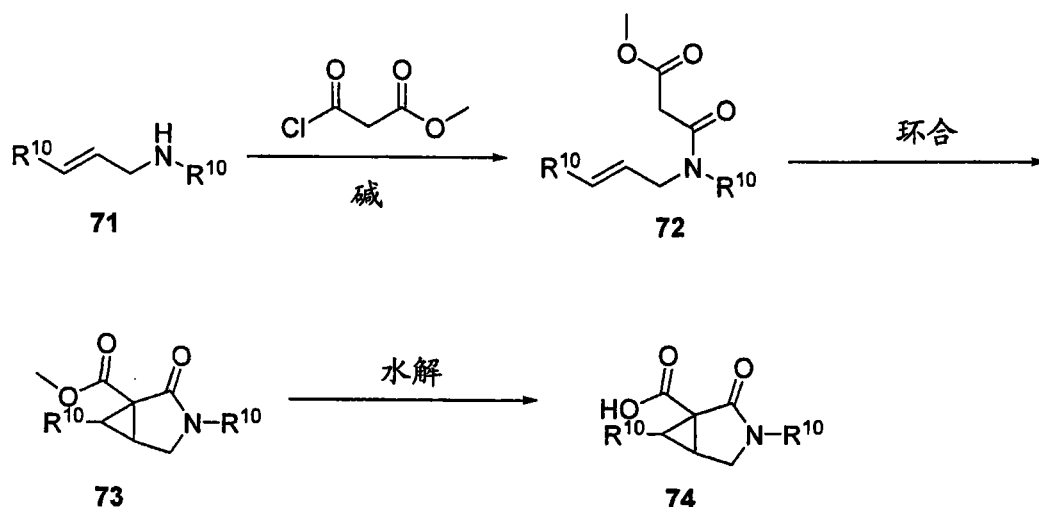
[00141]如在流程 15 中显示的那样可制备取代的吡嗪基(pyrazino)羧酸 **67**。通过标准碱性烷基化条件, 用烷基卤化物可将 3-氧代-3,4-

二氢吡嗪-2-羧酸甲酯 **65** 转化为烷基吡嗪基羧酸酯 **66**。这些条件包括(但不限于)在室温或升高的温度下用在丙酮或 DMF 中的 K_2CO_3 处理, 或者在环境温度或升高的温度下用在 THF 中的 NaH 处理, 随后加入烷基卤化物。在某些实施方案中, 在 $0^\circ C$ 下, 用在 DMF 中的 LiH 处理, 随后加入烷基氯化物或烷基溴化物或烷基碘化物并温热至室温实现该烷基化。然后采用标准皂化反应条件例如在标准的混合水/有机溶剂系统中的 LiOH 或 NaOH 可制备羧酸 **67**。然后酸 **67** 可通过标准酰胺键形成技术与按照流程 1 构造的具有核心 **4** 的苯胺偶合, 得到最终化合物 **5**。



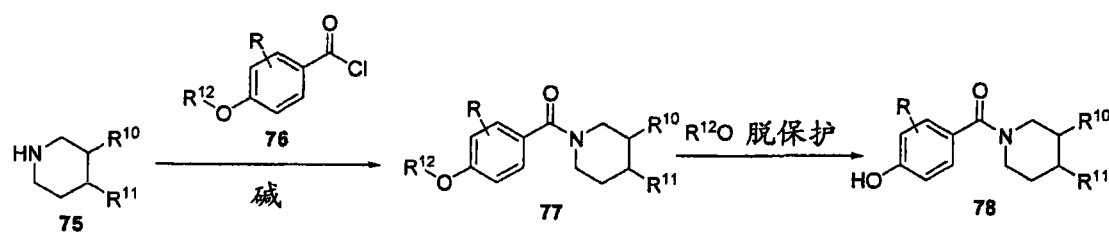
流程 16

[00142]流程 16 显示了用于制备吡咯烷-2-酮中间体 **70**(其中 R^{12} 独立地选自 H、烷基、芳基和杂芳基)的方法。通过用 LDA 处理, 随后用氯代甲酸甲酯猝灭, 可完成 N-取代吡咯烷-2-酮 **68** 的羧基化, 得到酯 **69**。用合适的碱例如 TMSOK、KOH 等水解酯, 得到相应的酸 **70**。然后酸 **70** 可通过标准酰胺键形成技术与按照流程 1 构造的具有核心例如 **4** 的苯胺偶合, 得到化合物 **5**。



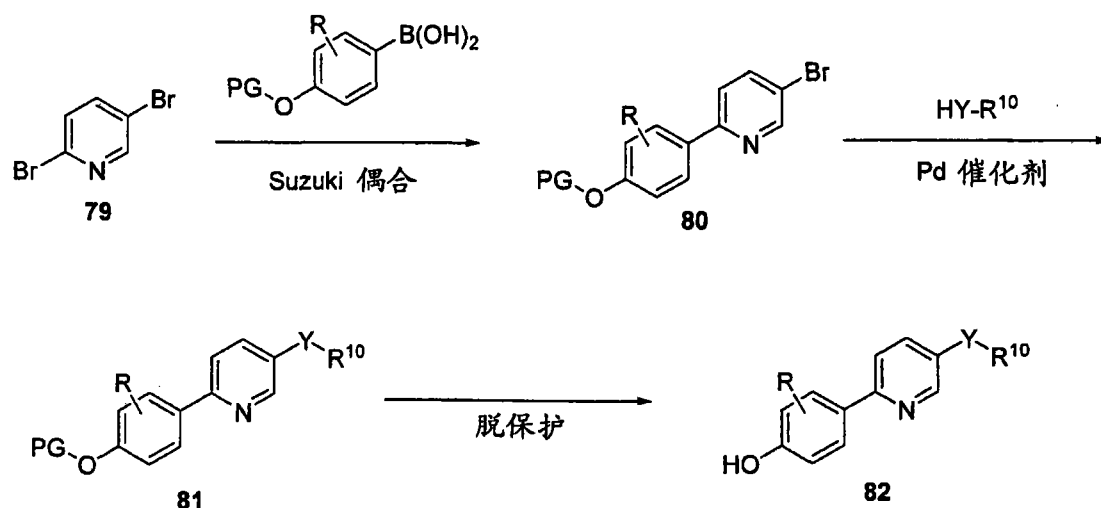
流程 17

[00143]流程 17 显示了用于制备稠合的双环环丙烷内酰胺酯 **74** 的方法。在碱性条件下用丙二酰氯酯将任选取代的烯丙型胺 **71** 酰化, 得到烯丙型酰胺中间体 **72**。在生成丙二酰 carbene 的条件下(优选地为乙酸锰(III)催化)环合, 得到稠合的环丙基内酰胺化合物 **73**。在碱性条件下(一般地为在水/有机溶剂混合物中的 LiOH 或 NaOH)脱保护, 得到中间体酸 **74**。然后酸 **74** 可通过标准酰胺键形成技术与按照流程 1 构造的具有核心例如 **4** 的苯胺偶合, 得到最终化合物 **5**。



流程 18

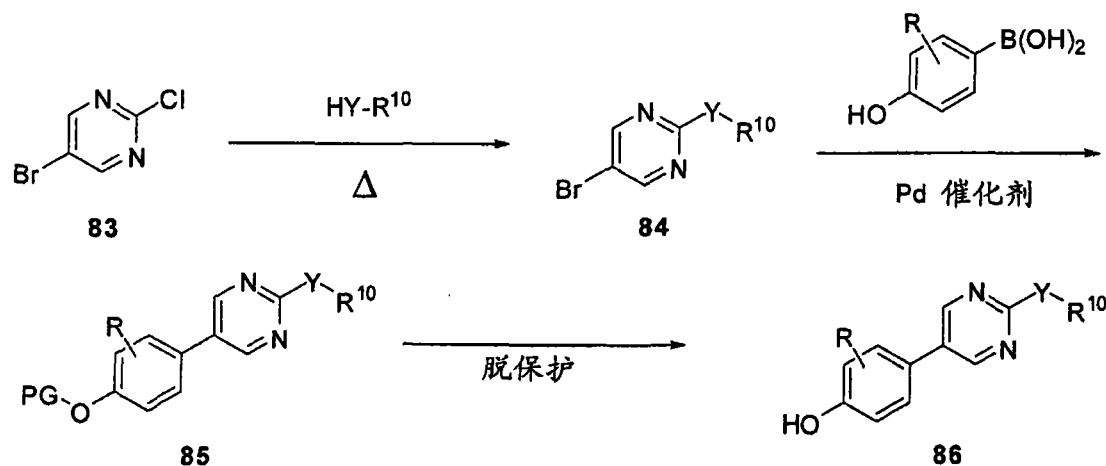
[00144]流程 18 显示了用于制备(吡啶-1-基)甲酮苯酚中间体 **78** 的途径, 后者用于合成式 **I** 化合物。类型 **76** 的取代和 O-保护的苯甲酰氯与合适的胺 **75** 反应, 形成相应的酰胺 **77**, 其在将苯酚最终脱保护后, 得到化合物 **78**。然后化合物 **78** 可如在流程 2 中显示的那样与合适的核中间体系 **7** 反应, 得到化合物 **9**。



流程 19

[00145]流程 19 显示了用于制备苯酚中间体 **82** 的方法。在 Suzuki 型反应条件下, 用合适的硼酸处理 2,5-二溴吡啶 **79**, 得到在吡啶 2-

位的选择性偶合, 提供化合物 **80**。化合物 **80** 与具有 R^{10} 基团的合适的杂原子进行 Buchwald 型钯偶合, 得到保护的化合物 **81**。将化合物 **81** 最终脱保护, 得到化合物 **82**, 其可如在流程 2 中显示的那样与合适的核心中间体 **7** 反应, 得到化合物 **9**。



流程 20

[00146]流程 20 显示了用于制备苯酚中间体 **86** 的方法。伴随在合适的溶剂例如 1-丙醇中加热, 用具有 R^{10} 基团的合适杂原子处理 2,5-二溴嘧啶 **83**。在 2-位发生选择性反应, 得到溴代嘧啶中间体 **84**。与适当取代的硼酸发生 Suzuki 偶合, 得到中间体 **85**, 其在脱保护后得到苯酚型化合物 **86**。化合物可如在流程 2 中显示的那样与合适的核心中间体 **7** 反应, 得到化合物 **9**。

分离方法

[00147]在制备本发明化合物的方法中, 可以有利的是反应产物的彼此分离和/或自起始原料分离反应产物。通过本领域的常见技术, 将每一步或系列步骤的要求产物分离和/或纯化(下文称分离)为要求程度的同质性。通常这样的分离包括多相提取、自溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华作用或层析法。层析法可包括任何数目的方法, 该方法包括例如: 反相和正相、大小排阻、离子交换、高、中和低效液相色谱法与装置、小规模分析、模拟移动床(SMB)和制备性薄或厚层层析法以及小规模薄层和快速层析技术。

[00148]另一类分离方法包括用被选择以结合于要求的产物、未反应的起始原料、反应副产物等或使它们可以分离的试剂处理混合物。这样的试剂包括吸附剂或吸收剂例如活性炭、分子筛、离子交换介质等。或者，试剂可为酸(在碱性物质的情况中)、碱(在酸性物质的情况中)；结合试剂例如抗体、结合蛋白；选择性螯合剂例如冠醚、液/液离子提取试剂(LIX)等。

[00149]合适分离方法的选择取决于所涉及物质的性质。例如，在蒸馏与升华中的沸点和分子量、层析法中极性官能团的存在或不存在、在多相提取中物质于酸性和碱性介质中的稳定性等。本领域技术人员将应用最可能达到所要求分离作用的技术。

[00150]通过本领域技术人员熟知的方法，例如通过层析法和/或分级结晶，非对映体混合物可基于它们的物理化学差异分离为它们的各非对映体。通过经与合适的光学活性化合物(例如手性助剂如手性醇或 Mosher 氏酰氯)反应以使对映体混合物转化为非对映体混合物，分离非对映体并使各非对映体转化(例如水解)为相应纯的对映体，可分离对映体。而且，一些本发明化合物可为阻转异构体(例如取代的联芳类)并且可看作是本发明的部分。通过使用手性 HPLC 柱也可分离对映体。

[00151]通过采用方法例如用光学活性拆分剂形成非对映体拆分外消旋混合物，可得到基本上不含其立体异构体的单一立体异构体例如对映体(Eliel, E.和 Wilen, S.“有机化合物的立体化学(Stereochemistry of Organic Compounds),”John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C.H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302)。本发明手性化合物的外消旋混合物可通过任何合适的方法分开和分离，方法包括：(1)用手性化合物形成离子型、非对映体盐并经分级结晶或其它方法分离，(2)用手性衍化剂形成非对映体化合物，分离非对映体并转化为纯的立体异构体，和(3)在手性条件下直接分离基本上纯的或富集的立体异构体。参见：“药物立体化学、分析方法和药理学(Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology),”Irving W.

Wainer,编辑, Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

[00152]在方法(1)下,通过使对映体纯的手性碱例如马钱子碱、奎宁、麻黄碱、士的宁、 α -甲基- β -苯基乙胺(安非他明)等与具有酸性官能团例如羧酸和磺酸的不对称化合物反应,可形成非对映体盐。非对映体盐可通过分级结晶或离子型层析法诱导分离。为了分离氨基化合物的光学异构体,加入手性羧酸或磺酸例如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸可导致形成非对映体盐。

[00153]或者,通过方法(2),使欲拆分的底物与手性化合物的一种对映体反应形成非对映体对(E.和 Wilen, S. “有机化合物的立体化学 (Stereochemistry of Organic Compounds)”, John Wiley & Sons, Inc., 1994, 第 322 页)。通过使不对称化合物与对映体纯的手性衍化剂例如薄荷基衍生物反应,随后分离非对映体并水解以得到纯的或富集的对映体,可形成非对映体化合物。测定光学纯度的方法包括制备外消旋混合物的手性酯例如薄荷酯,如在碱存在下的(-)氯甲酸薄荷酯或 Mosher 酯、 α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III (1982) J. Org. Chem 47:4165),并对存在两种阻转异构对映体或非对映体分析 ^1H NMR 光谱。按照用于分离阻转异构萘基-异喹啉的方法(WO 96/15111),通过正-和反-相层析法可分开和分离阻转异构化合物稳定的非对映体。通过方法(3),通过采用手性固定相的层析法(“手性液相色谱法(Chiral Liquid Chromatography)”(1989) W.J. Lough, 编辑, Chapman 和 Hall, 纽约; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378)可分离两种对映体的外消旋混合物。通过用于区别具有不对称碳原子的其它手性分子的方法例如旋光度和圆二色光谱,可区别富集或纯化的对映体。

[00154]例证性的本发明化合物包括如在实施例 1-105 中描述的化合物 101-205。

生物学评价

[00155]通过多种直接和间接检测方法可测定式 I 化合物的 c-Met 激酶活性。用于测定 c-Met 激酶活性试验的一个实例为基于酶联免疫

吸附测定(ELISA)。试验包括在试验缓冲液中的式 I 化合物、c-Met (组胺标记的重组人 Met (氨基酸 974-终端), 由杆状病毒表达)和 ATP, 如在实施例 106 中所述。

[00156]在 MKN45 细胞中, 式 I 的 c-Met 抑制剂活性通过如在实施例 107 中描述的体外荧光试验测定。

[00157]在此描述的例证性化合物被制备、表征和测定其 c-Met 结合活性及体外抗肿瘤细胞活性。c-Met 结合活性的范围为少于 1 nM-约 10 μ M。某些例证性的本发明化合物具有少于 10 nM 的 c-Met 结合活性 IC_{50} 值。某些本发明化合物具有少于 100 nM 的基于 MKN45 细胞活性 IC_{50} 值。

式 I 化合物的给药

[00158]本发明化合物可通过适合于所治疗病症的任何途径给药。合适的途径包括口服、非肠道(包括皮下、肌内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外)、经皮、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道、腹膜内、肺内和鼻内。对于局部免疫抑制治疗, 化合物可通过病灶内给药, 包括灌注或在移植前使移植物与抑制剂接触。应意识到优选的途径可随着例如接受者的病症变化。当口服给予化合物时, 其可与药学上可接受的载体或赋形剂配制为丸剂、胶囊剂、片剂等。当非肠道给予化合物时, 其可如以下描述的那样与药学上可接受的非肠道媒介物一起配制并以可注射单位剂型存在。

用式 I 化合物的治疗方法

[00159]本发明化合物用于治疗包括(但不限于)特征为受体酪氨酸激酶(RTK)例如 c-Met 激酶过度表达的那些的疾病、病症和或障碍。因此, 本发明的另一个方面包括治疗或预防可通过抑制受体酪氨酸激酶(RTK)包括 c-Met 治疗或预防的疾病或病症的方法。在一个实施方案中, 方法包括给予需要它的哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或者药学上可接受的盐或前药。

[00160]可在患者按照本发明方法治疗的疾病和病症包括(但不限于)癌症、中风、糖尿病、肝肿大、心血管疾病、阿尔茨海默氏病、囊性纤维变性、病毒性疾病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、牛皮癣、变应性疾病、炎症、神经病、激素相关疾病、与器官移植相关的病症、免疫缺陷症、破坏性骨病、增殖性疾病、感染性疾病、与细胞死亡相关的病症、凝血酶诱导的血小板聚集、慢性骨髓性白血病(CML)、肝病、涉及T细胞激活的病理性免疫性病症和CNS紊乱。在一个实施方案中,人患者用式I化合物和药学上可接受的载体、辅助剂或媒介物治疗,其中所述式I化合物以可检测地抑制c-Met激酶活性的量存在。

[00161]可按照本发明方法治疗的癌症包括(但不限于)乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖泌尿道癌症、食管癌、喉癌、成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡样癌、未分化性癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆道癌、肾癌、脊髓病、淋巴系统疾病、毛细胞癌、口腔和咽(口)癌、唇癌、舌癌、口腔癌、咽癌、小肠癌、结肠直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌症、何杰金氏病和白血病。

[00162]可按照本发明方法治疗的心血管疾病包括(但不限于)再狭窄、心脏肥大、动脉粥样硬化、心肌梗塞形成和充血性心力衰竭。

[00163]可按照本发明方法治疗的神经变性疾病包括(但不限于)阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、脊髓侧索硬化、亨廷顿氏病和大脑缺血以及由创伤性损伤引起的神经变性疾病、谷氨酸神经毒性和缺氧。

[00164]可按照本发明方法治疗的炎性疾病包括(但不限于)类风湿性关节炎、牛皮癣、接触性皮炎和迟发型过敏反应。

[00165]本发明的另一个方面提供了用于在患有这样疾病或病症

的哺乳动物例如人中治疗在此描述的疾病或病症的本发明化合物。也提供了本发明化合物在制备用于治疗患有这样病症的温血动物例如哺乳动物如人的在此描述的疾病和病症的药物中的用途。

药用制剂

[00166]为了使用本发明化合物疗效性治疗(包括预防性治疗)哺乳动物包括人,通常按照标准药用实践配制为药用组合物。本发明的该方面提供了包含本发明化合物与药学上可接受的稀释剂或载体一起的药用组合物。

[00167]典型制剂通过混合本发明化合物与载体、稀释剂或赋形剂制备。合适的载体、稀释剂和赋形剂是本领域技术人员熟知的并且包括物质例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或可溶胀聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油类、溶剂、水等。所使用的具体载体、稀释剂或赋形剂将取决于本发明化合物所应用的方法和目的。溶剂通常基于本领域技术人员认为给予哺乳动物安全(GRAS)的溶剂进行选择。通常,安全的溶剂为非毒性的水成溶剂例如水及水中可溶或可溶混的其它非毒性溶剂。合适的水成溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如 PEG 400、PEG 300)等及其混合物。制剂也可包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、乳浊剂(opaquin agents)、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、香味剂、矫味剂及其它已知的添加剂,以提供药物(即本发明化合物或其药用组合物)的精致形式或助于制备药用产品(即药物)。

[00168]制剂可采用常规溶解和混合方法制备。例如,在一种或多种以上描述的赋形剂存在下,使原料药(即本发明化合物或化合物的稳定形式(例如与环糊精衍生物或其它已知的络合剂络合))溶于合适的溶剂中。本发明化合物通常配制为药用剂型以提供可易于控制剂量的药物并使患者能够依从处方规定的方案。

[00169]药用组合物(或制剂)为了应用可依用于给药的方法而定以多种方式包装。通常,用于分布的物品包括具有以适当形式存在的存

放于其中的药用制剂的容器。合适的容器是本领域技术人员熟知的并且包括材料例如瓶子(塑料和玻璃的)、小药囊、安瓿、塑料袋、金属柱体等。容器也可包括防轻易打开(tamper-proof)装置以防止轻易达到包装的内容物。另外,容器具有存放于其上描述容器内容物的标签。标签也可包含适当的警告。

[00170]本发明化合物的药用制剂可制备用于不同的给药途径和类型。例如,具有要求纯度的式I化合物可任选地与药学上可接受的稀释剂、载体、赋形剂或稳定剂混合(雷明顿氏药剂学(1980)第16版, Osol, A.编辑),以冻干制剂、研磨粉末或水溶液的形式存在。通过环境温度下,于合适的pH下并以要求的纯度与生理学上可接受的载体即在使用的剂量和浓度下对接受者是非毒性的载体混合进行配制。制剂的pH主要地取决于化合物的具体用途和浓度,但是可在约3-8的范围内变化。以乙酸盐缓冲液(pH 5)形式存在的制剂是合适的实施方案。

[00171]用于在此的用途的本发明化合物优选地为无菌的。具体地讲,用于体内给药的制剂必须是无菌的。通过经无菌滤膜过滤易于实现这样的灭菌。

[00172]化合物通常可作为固体组合物、冻干制剂或作为水溶液贮存。

[00173]本发明药用组合物将以与良好的医学实践一致的方式即给药量、浓度、日程、进程、媒介物和途径配制、配料和给药。考虑这个原因的因素包括所治疗的具体病症、所治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床状况、病症的原因、药物传递位点、给药方法、给药日程及医学专业人员已知的其它因素。所给予化合物的“治疗有效量”将取决于这样的考虑并且是预防、缓解或治疗病症介导的凝血因素必须的最小量。这样的量优选地低于对宿主产生毒性或使宿主明显更易于出血的量。

[00174]作为一般性建议,非肠道给予的每剂抑制剂的初始药用有

效量将在约 0.01-100 mg/kg, 即在约 0.1-20 mg/kg 患者体重/天范围内, 所使用化合物的典型初始范围为 0.3-15 mg/kg/天。

[00175]可接受的稀释剂、载体、赋形剂和稳定剂在所使用的剂量和浓度下对接受者是非毒性的并且包括缓冲剂例如磷酸盐、枸橼酸盐及其它有机酸; 抗氧化剂包括抗坏血酸和蛋氨酸; 防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵、六甲氯铵、苯扎氯铵、苄索氯铵; 苯酚、丁基或苄基醇; 对羟基苯甲酸烷基酯类例如对羟基苯甲酸甲基或丙基酯; 儿茶酚、间苯二酚、环己醇、3-戊醇和间甲苯酚); 低分子量(少于约 10 个残基)多肽; 蛋白质例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白、亲水性聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮、氨基酸例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸; 单糖、二糖和其它碳水化合物包括葡萄糖、甘露糖或糊精; 螯合剂例如 EDTA; 糖类例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇; 成盐相反离子例如钠; 金属络合物(例如 Zn-蛋白络合物); 和/或非离子型表面活性剂例如 TWEEN®、PLURONICS®或聚乙二醇(PEG)。活性药用组分也可分别包载于例如通过凝聚技术或经界面聚合例如羟基甲基纤维素制备的微囊剂或者明胶-微囊剂与聚甲基丙烯酸甲酯微囊剂中, 或者包载于胶体药物传递系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳、纳米颗粒与纳米囊)或包载于巨乳中。这样的技术在雷明顿氏药剂学第 16 版, Osol, A. 编辑(1980)中得到公开。

[00176]式 I 化合物的缓释制剂也可被制备。缓释制剂的合适实例包括含有式 I 化合物的固体疏水性聚合物的半渗透基质, 其基质以成形物品例如薄膜或微囊的形式存在。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(U.S. 专利第 3773919 号)、L-谷氨酸与 γ -乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-醋酸乙烯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物例如 LUPRON DEPOT®(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球)及聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[00177]制剂包含适合于在此描述的给药途径的那些物质。制剂可

便利地以单位剂型呈现并且可通过药剂学领域熟知的任何方法制备。技术和制剂通常发现于雷明顿氏药剂学(Mack 出版公司, Easton, PA)中。这样的方法包括使活性组分与构成一种或多种辅助组分的载体混合在一起的步骤。通常通过使活性组分与液体载体或细分的固体载体或两者均匀和紧密地混合在一起并然后如果必要的话成形为产品制备制剂。

[00178]适合于口服给药的式I化合物的制剂可作为分散单位例如丸剂、胶囊剂、扁囊剂或片剂制备, 每剂含有预定量的式I化合物。

[00179]通过在合适的机器中压制以自由流动形式例如粉末或颗粒存在的, 任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合的活性组分, 可制备压制片剂。通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末化活性组分的混合物可制备模制片剂。片剂可任选地被包衣或刻痕并且被任选地配制以提供从中缓慢或控制释放活性组分。

[00180]可制备片剂、锭剂、糖锭、水或油混悬剂、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊剂例如明胶胶囊剂、糖浆剂或酏剂用于口服。可按照本领域已知用于制备药用组合物的任何方法制备打算用于口服用途的式I化合物的制剂并且这样的组合物可包含一种或多种试剂, 包括甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂, 以提供适口的制剂。含有与适合于制备片剂的非毒性药学上可接受的赋形剂混合的活性组分的片剂是可以接受的。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠; 造粒剂和崩解剂例如玉米淀粉或藻酸; 粘合剂例如淀粉、明胶或阿拉伯胶; 以及润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可为未包衣的或者可通过包括微囊化以延迟在胃肠道内崩解和吸收并因此在更长的时间内提供持续作用的已知技术包衣。例如, 可使用延时材料例如单独使用甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯或者与蜡一起使用。

[00181]为了治疗眼或其它外部组织例如口腔和皮肤, 制剂优选地

作为含有以例如 0.075-20% w/w 的量存在的活性组分的局部软膏剂或霜剂涂布。当以软膏剂配制时，活性组分可与石蜡烃族或可与水溶混的软膏基质一起使用。或者，活性组分可以含有水包油霜剂基质的软膏剂配制。

[00182]如果要求，霜剂基质的水相可包含多元醇例如具有两个或更多个羟基的醇例如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇(包括 PEG 400)及其混合物。局部制剂可合乎需要地包含增强活性组分吸收或渗透通过皮肤或其它受到影响区域的化合物。这样皮肤渗透增强剂的实例包括二甲基亚砷及相关类似物。

[00183]本发明乳剂的油相可以已知方式自己知组分构成。当所述相可仅包含乳化剂时，其合乎需要地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或者与脂肪和油两者的混合物。优选地，亲水性乳化剂与用做稳定剂的亲脂性乳化剂一起被包含在内。也优选包含油和脂肪两者。含有或不含稳定剂的乳化剂一起组成所谓的乳化蜡，并且蜡与油和脂肪一起组成所谓的乳化软膏剂基质，后者形成霜剂的油性分散相。适用于本发明制剂的乳化剂和乳化稳定剂包括 TWEEN® 60、Span® 80、十六醇十八醇混合物、苧醇、肉豆蔻醇、甘油单硬脂酸酯和十二烷基硫酸钠。

[00184]式 I 化合物的含水混旋剂含有与适合于制备水混旋剂的赋形剂混合在一起的活性材料。这样的赋形剂包括悬浮剂例如羧甲基纤维素钠、交联羧甲纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙基吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯胶，及分散剂或润湿剂例如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、环氧烷烃与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)，环氧乙烷和长链脂族醇的缩合产物例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxycetanol)，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。含水混旋剂也可包含一种或多种防腐剂例如对-羟基苯甲酸乙酯或正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和

一种或多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

[00185]式 I 化合物的药用组合物可以灭菌可以为注射制剂例如灭菌可注射水或油性混悬剂的形式。按照已知技术,采用以上已经提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂可配制该混悬剂。灭菌可注射制剂也可在非毒性的、非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的灭菌可注射溶液剂或混悬剂,例如在 1,3-丁二醇中的溶液剂或冻干粉末制备。在可使用的可接受媒介物和溶剂中为水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,灭菌的非挥发油通常可用做溶剂或悬浮介质。为了该目的,可使用任何温和的非挥发油,包括合成的单-或二甘油酯。另外,脂肪酸例如油酸同样可用于制备注射剂。

[00186]可与载体材料组合以产生单一剂型的活性组分的量将依所治疗的宿主和具体给药方式而变化。例如,打算用于口服给予人的定时释放制剂可包含约 1-1000 mg 与合适和便利量(可自约 5-95%总组合物(重量:重量)变化)的载体原料混合的活性物质。药用组合物可被制备以对给药提供易于测量的量。例如,打算静脉内输注的水溶液可包含约 3-500 μ g 活性组分/每毫升溶液,以便可以约 30 mL/小时的速率进行合适体积的输注。

[00187]适合于非肠道给药的制剂包括可含有抗氧剂、缓冲剂、制菌剂和使制剂与计划的接受者血液等渗的溶质的水和非水灭菌注射液;以及可包含悬浮剂和增稠剂的水和非水灭菌混悬剂。

[00188]适合于局部给予眼部的制剂也包括其中活性组分被溶解或悬浮于合适的载体,尤其是适合于活性组分的含水溶剂中的滴眼剂。活性组分优选地以约 0.5-20% w/w,例如约 0.5-10% w/w,例如约 1.5 w/w 的浓度存在于这样的制剂中。

[00189]适合于口腔中局部给药的制剂包括在矫味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中含有活性组分的锭剂;在惰性基质例如明胶和甘油或者蔗糖和阿拉伯胶中含有活性组分的锭剂;以及在合适的液体载体中含有活性组分的漱口水。

[00190]适合于直肠给药的制剂可作为含有合适的基质包括例如可可脂或水杨酸酯的栓剂存在。

[00191]适合于肺内或鼻给药的制剂具有 0.1-500 微米粒度(包括在 0.1-500 微米之间范围内的粒度, 增量微米例如 0.5、1、30 微米、35 微米等), 其通过经鼻道快速吸入或者通过经口腔吸入给药以达到肺泡囊。合适的制剂包括活性组分的水或油溶液剂。适合于气溶胶或干燥粉末给药的制剂可按照常规方法制备并且可与其它治疗药物例如迄今用于治疗或预防如以下描述的病症的化合物一起传递。

[00192]适合于阴道给药的制剂可作为除活性组分外, 还包含如本领域已知合适的此类载体的阴道环、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂存在。

[00193]制剂可包装于单剂量或多剂量容器例如密封的安瓿和小瓶中, 并且可贮存于冷冻干燥(冻干)条件下, 仅在使用前需要立即加入灭菌液体载体例如注射用水。即时注射溶液剂和混悬剂自先前描述的各种灭菌粉末、颗粒和片剂制备。优选的单位剂量制剂为含有如本文以上列举的每天剂量或单位每天亚剂量或其合适部分的活性组分的那些剂型。

[00194]本发明进一步提供了包含至少一种如以上定义的活性组分与兽医用载体一起的兽医用组合物。兽医用载体为用于给予组合物目的的原料并且可为固体、液体或气体原料, 其在兽医领域是惰性和可接受的并且与活性组分适配。兽医用组合物可经非肠道、口服或者通过任何其它所需的途径给药。

联合疗法

[00195]式 I 化合物可以单独使用或者与用于治疗在此描述的疾病或病征例如过度增殖性疾病(例如癌症)的其它治疗药物联合使用。在某些实施方案中, 式 I 化合物以作为联合疗法的药用组合制剂或给药方案的形式与具有抗过度增殖特性或用于治疗过度增殖性疾病(例如癌症)的第二种化合物联合。药用组合制剂或给药方案的第二种化合物

优选地对式 I 化合物具有互补活性以致于彼此没有不利影响。这样的化合物适当地以有效用于预定目的的量联合存在。在一个实施方案中，本发明的组合物包含与化疗药物例如在此描述的那些化疗药物联合的式 I 化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐或前药。

[00196]联合疗法可作为同时或顺序方式给药。当顺序给药时，组合给药可以两次或更多次给药给予。联合给药包括采用分开的制剂或单独的药用制剂共同给药以及以其中优选地存在一个时间间隔的任何顺序连续给药，而两者(或全部)活性药物同时产生其生物活性。

[00197]对于任何以上共同给予药物的合适剂量为目前所使用的那些剂量并且可由于新近鉴定的药物与其它化疗药物或治疗的联合作用(协同作用)而降低其剂量。

[00198]联合疗法可提供“协同作用”并且证明是“协同的”，即当一起使用的活性组分大于由于分开使用化合物产生作用的总和时达到的作用。当活性组分为：(1)共同配制的和以组合的单位剂量制剂同时给予或传递；(2)通过作为分开的制剂交替或平行传递；或者(3)通过一些其它给药方案时可获得协同作用。当以交替疗法传递时，当化合物例如通过以分开的注射器的不同注射连续给药或传递时可获得协同作用。通常，在交替疗法期间，有效剂量的每一种活性组分被顺序给药，即连续系列给药，而在联合疗法中，有效剂量的两种或更多种活性组分被一起给药。

[00199]在抗癌疗法的具体实施方案中，式 I 化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐或前药可与其它化疗、激素或抗体药物例如在此描述的那些药物联合，以及与手术疗法和放射疗法联合。本发明的联合疗法因此包括给予至少一种式 I 化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐或前药和使用至少一种其它癌症治疗方法。应选择式 I 化合物与其它药用活性化疗药物的量及给药

的相对时间安排,以达到要求的联合治疗作用。

式 I 化合物的代谢物

[00200]也落入本发明范围内的是在此描述的式 I 喹啉化合物的体内代谢产物。这样的产物可由于例如所给予化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰氨基作用、酯化、脱酯作用、酶促裂解等产生。因此,本发明包括式 I 化合物的代谢物,包括通过包括使本发明化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的的时间段的方法产生的化合物。

[00201]代谢产物一般地通过制备本发明化合物的放射性标记(例如 ^{14}C 或 ^3H)同位素,以可检测的剂量(例如大于约 0.5 mg/kg)非肠道给予动物例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人,允许足够的时间发生代谢(一般地为约 30 秒-30 小时)并自尿、血液或其他生物样品中分离其转化产物来鉴别。这些产物因为其被标记而易于分离(其他的通过使用能够结合在代谢中存活的抗原决定部位的抗体来分离)。代谢物结构以常规方式例如通过 MS、LC/MS 或 NMR 分析确定。通常,代谢物分析与与本领域技术人员熟知的常规药物代谢研究相同的方式进行。代谢产物只要它们没有在体内另外被发现,可用于本发明化合物治疗性给药的诊断试验。

药品的制备

[00202]在本发明的另一个实施方案中,提供含有用于治疗以上描述疾病和病症的物质的制备药品或“药剂盒”。在一个实施方案中,药剂盒包含含有式 I 的喹啉化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐或前药的容器。药剂盒可进一步包含在容器上或与容器相关的标签或包装插页。术语“包装插页”用于指通常包含在治疗产品的商业包装中,含有关于适应症、用途、剂量、服法、禁忌症和/或关于这样的治疗产品使用的警告的指示。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、泡罩型包装等。容器可自多种材料例如玻璃或塑料形成。容器可盛放有效治疗病症的式 I 化合

物或其制剂并可具有无菌入口孔(例如容器可为具有可通过皮下注射针刺穿的塞子的静脉内溶液剂袋或小瓶)。组合物中至少一种活性药物为式 I 化合物。标签或包装插页指明组合物用于治疗病症的选择例如癌症。另外, 标签或包装插页可指示所治疗的患者为患有病症例如过度增殖性疾病、神经变性、心脏肥大、疼痛、偏头痛或神经创伤性疾病或事件的患者。在一个实施方案中, 标签或包装插页指明含有式 I 化合物的组合物可用于治疗由于异常细胞生长引起的病症。标签或包装插页也可表明组合物可用于治疗其它病症。或者, 或另外地, 制备的药品可进一步包括含有药学上可接受的缓冲剂例如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸缓冲盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液的第二个容器。其可进一步包含从商业和使用者的立场看合乎需要的其它原料, 包括其它缓冲剂、稀释剂、过滤器、针和注射器。

[00203]药剂盒可进一步包括用于给予式 I 化合物和第二种药用制剂(如果存在)的说明书。例如, 如果药剂盒包含含有式 I 化合物的第一种组合物和第二种药用制剂, 药剂盒可进一步包含用于同时、连续或分开给予需要它的患者第一种和第二种药用组合物的说明书。

[00204]在另一个实施方案中, 药剂盒适合于传递固体口服形式的式 I 化合物, 例如片剂或胶囊剂。这样的药剂盒优选地包含多种单位剂量。这样的药剂盒可包括具有按其预定的用途顺序排列的剂量的卡片。这样药剂盒的一个实例是“泡罩型包装”。泡罩型包装是包装工业熟知的并且广泛用于包装药物单位剂型。如果要求, 可提供记忆辅助手段, 例如可以以标明其中可给予剂量的治疗日程天数的数字、字母或其它标记的形式或者用附有日历的插页提供。

[00205]按照一个实施方案, 药剂盒可包括(a)其中含有式 I 化合物的第一个容器; 和任选地包括(b)其中含有第二种药用制剂的第二个容器, 其中第二种药用制剂包含具有抗过度增殖活性的第二种化合物。或者, 作为选择, 药剂盒可进一步包含含有药学上可接受的缓冲剂例如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸缓冲盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液的

第三个容器。其可进一步包含从商业和使用者的立场看合乎需要的其它物质，包括其它缓冲剂、稀释剂、过滤器、针和注射器。

[00206]在其中药剂盒包含式 I 和第二种治疗药物的组合物的某些其它实施方案中，药剂盒可包括用于包含分开组合物的容器例如分开的瓶子或分开的金属箔包袋，然而，分开的组合物也可被包含在单独未分开的容器中。通常，药剂盒包括用于给予各组合物的说明书。当独立组分优选地以不同剂型(例如口服和非肠道)给药，以不同给药间隔给药时，或者当主治医生要求滴定组合中的各组分时，药剂盒形式是尤其有利的。

实施例

[00207]为了举例说明本发明，以下实施例被包括在内。然而，应该理解这些实施例不限制本发明并且仅意在提出实施本发明的方法。本领域技术人员应认识到所描述的化学反应可易于适应于制备多种其它的本发明 c-Met 抑制剂，并且认为用于制备本发明化合物的可供选择的方法处于本发明的范围内。例如，通过对本领域技术人员显而易见的修饰，例如通过适当地保护干扰基团，通过使用除所描述的那些以外的本领域已知的其它合适试剂，和/或通过进行反应条件的常规修饰，可成功地进行非例证性本发明化合物的合成。或者，在此公开的或本领域已知的其它反应应被看作对制备其它本发明化合物具有适用性。

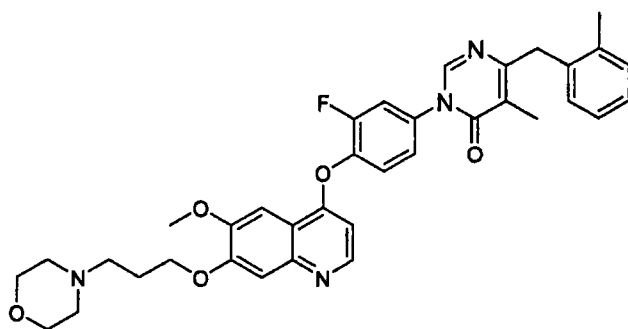
[00208]在以下描述的实施例中，除非另外指明，所有温度以摄氏度表示。试剂购自商业供应商例如 Aldrich 化学公司, Lancaster, TCI 或 Maybridge 并且无须进一步纯化而使用，除非另外指明。

[00209]以下显示的反应通常在正压氮气或氩气下或用干燥管(除非另外指明)在无水溶剂中进行，并且反应烧瓶通常配备橡胶隔膜用于通过注射器加入底物和试剂。玻璃仪器经烘箱干燥和/或加热干燥。

[00210]柱层析法在具有硅胶柱的 Biotage 系统上(制造商:Dyx 公司)或者在硅胶 SEP PAK®柱(Waters)上进行。¹H NMR 光谱在于 400

MHz 下操作的 Varian 设备上记录。¹H NMR 光谱作为 CDCl₃、d₆-DMSO、CH₃OD 或 d₆-丙酮溶液得到(以 ppm 记录), 采用氯仿作为参照标准品(7.25 ppm)。当报导峰多重性时, 使用以下缩写: s (单峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、m (多重峰)、br (宽峰)、dd (二重峰的二重峰)、dt (三重峰的二重峰)。当给出时, 耦合常数以赫兹(Hz)报导。

[00211]实施例 1 3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代-丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-5-甲基-6-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮 101 的制备



[00212]步骤 A: 4-氯-5-甲基-6-(2-甲基苄基)嘧啶的制备: 将 2-甲基苄基氯化锌(25 ml 的 0.5 M THF 溶液, 12 mmol)加入到 4,6-二氯-5-甲基嘧啶(2.0 g, 12 mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.4 g, 0.6 mmol)在 THF (20 mL)中的溶液中。将反应混合物加热至回流反应 2 小时, 冷却至室温, 然后倾入到水(10 mL)中。用乙酸乙酯提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(1:10 Et₂O/己烷)纯化残余物, 得到为白色固体的产物(1.0 g, 35%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 7.09-7.22 (m, 4H), 6.84 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

[00213]步骤 B: 4-(苄氧基)-5-甲基-6-(2-甲基苄基)嘧啶的制备: 将氢氧化钾(0.48 g, 8.6 mmol)加入到 4-氯-5-甲基-6-(2-甲基苄基)嘧啶(1.0 g, 4.3 mmol)、18-冠醚-6 (0.11 g, 0.43 mmol)和苄醇(0.45 ml, 4.3 mmol)在甲苯(20 mL)中的溶液中。将反应混合物加热至回流 2 小时, 冷却至室温, 然后倾入到水(10 mL)中。用乙酸乙酯提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(1:1 Et₂O/己烷)纯化残余物, 得到为白色固体的产物(1.5 g, 92%)。¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.06-7.20 (m, 3H), 6.88 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

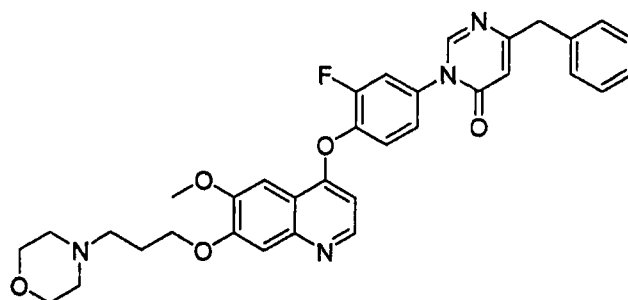
[00214]步骤 C: 5-甲基-6-(2-甲基苄基)嘧啶-4-醇的制备: 使 4-(苄氧基)-5-甲基-6-(2-甲基苄基)嘧啶(1.5 g, 4.9 mmol)溶解于三氟乙酸(10 mL)中。在 60℃下加热反应混合物 4 小时, 冷却至室温, 然后蒸发溶剂, 得到为白色固体的产物(1.5 g, 98%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 215 (M+1)。

[00215]步骤 D: 3-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基-6-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将碘化酮(I)(90 mg, 0.5 mmol)加入到 5-甲基-6-(2-甲基苄基)嘧啶-4-醇(1.0 g, 5.0 mmol)、4-溴-2-氟苯酚(0.90 g, 5.0 mmol)、N,N'-二甲基乙二胺(80 mg, 0.90 mmol)和磷酸钾(2.0 g, 9.0 mmol)的溶液中。将反应混合物加热至回流 12 小时, 冷却至室温, 然后通过 C 盐垫过滤。浓缩滤液并经硅胶快速柱层析法(2:1 EtOAc/己烷)纯化残余物, 得到为白色固体的产物(0.6 g, 40%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.15-7.24 (m, 3H), 7.03-7.08 (m, 2H), 6.88-6.94 (m, 2H), 3.98 (2, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 325 (M+1)。

[00216]步骤 E: 3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代-丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-5-甲基-6-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将 DMAP (0.75 mg, 0.0062 mmol)加入到 3-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基-6-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(20 mg, 0.062 mmol)和 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(按照 WO 01/55116, 实施例 2, 21 mg, 0.062 mmol)的混悬液中。在 150℃下加热反应混合物 12 小时, 冷却至室温并直接经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化, 得到为浅棕色固体的 **101** (10 mg, 26%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.54 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.12-7.24 (m, 4H), 7.05-7.12 (m, 1H), 6.50-6.56 (m, 1H), 4.24-4.32 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 2H),

3.68-3.80 (m, 4H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 625 (M+1)。

[00217] 实施例 2 6-苄基-3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮 102 的制备



[00218] 步骤 A: 4-苄基-6-氯嘧啶的制备: 按照对实施例 1, 步骤 A 描述的方法, 自 4,6-二氯嘧啶(2.0 g, 13 mmol)和苄基氯化锌(在 THF 中的 0.5 M 溶液, 27 ml, 13 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 Et₂O/己烷)纯化粗产物, 得到为黄色液体的产物(1.3 g, 47%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.86 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.13 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H)。

[00219] 步骤 B: 4-苄基-6-(苄氧基)嘧啶的制备: 按照对实施例 1, 步骤 B 描述的方法, 自 4-苄基-6-氯嘧啶(1.1 g, 5.4 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 Et₂O/己烷)纯化粗品, 得到为无色液体的产物(1.3 g, 88%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.76 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.24-7.27 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.20 (s, 2H)。

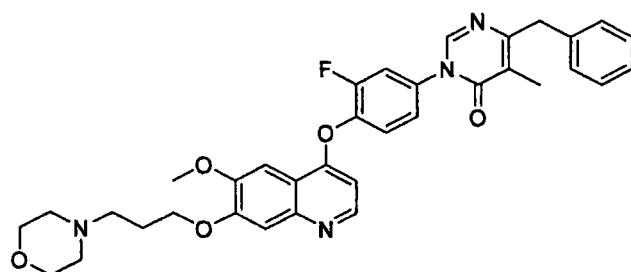
[00220] 步骤 C: 6-苄基嘧啶-4-醇的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 4-苄基-6-(苄氧基)嘧啶(1.0 g, 3.6 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.63 g, 94%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。

[00221] 步骤 D: 6-苄基-3-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 D 描述的方法, 自 6-苄基嘧啶-4-醇(0.50 g, 2.7 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗品, 得到为

白色固体的产物(0.50 g, 63%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.30 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.83 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 297 (M+1)。

[00222]步骤 E: 6-苄基-3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 6-苄基-3-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(18 mg, 0.059 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **102** (10 mg, 28%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.54 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.54 (d, J = 5.47 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.90-3.94 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 4H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 4H), 2.10-2.18 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 597 (M+1)。

[00223]实施例 3 6-苄基-3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-5-甲基嘧啶-4(3H)-酮 103 的制备



[00224]步骤 A: 4-苄基-6-氯-5-甲基嘧啶的制备: 按照对实施例 1, 步骤 A 描述的方法, 自苄基溴化锌(在 THF 中的 0.5 M 溶液, 25 mL, 12 mmol)和 4,6-二氯-5-甲基嘧啶(2.0 g, 12 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:5 EtOAc/己烷)纯化粗品, 得到为无色油的产物(0.86 g, 32%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

[00225]步骤 B: 4-苄基-6-(苄氧基)-5-甲基嘧啶的制备: 按照对实施例 1, 步骤 B 描述的方法, 自 4-苄基-6-氯-5-甲基嘧啶(0.8 g, 4.0 mmol)

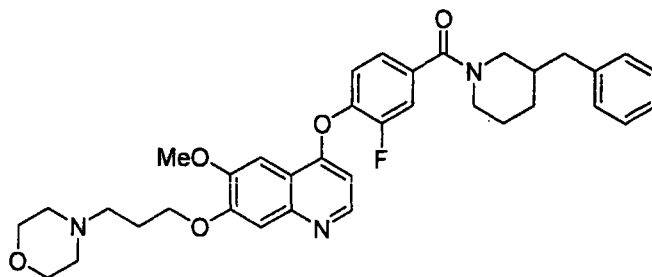
制备。经硅胶快速柱层析法(1:9 Et₂O/己烷)纯化粗产物,得到为无色油的产物(1.0 g, 94%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)。

[00226]步骤 C: 6-苄基-5-甲基嘧啶-4-醇的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 4-苄基-6-(苄氧基)-5-甲基嘧啶(1.0 g, 3.0 mmol) 制备, 得到为白色固体的产物(0.50 g, 73%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H), 3.91 (s, 2H), 1.99 (s, 3H)。

[00227]步骤 D: 6-苄基-3-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 D 描述的方法, 自 6-苄基-5-甲基嘧啶-4-醇(0.16 g, 0.80 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.10 g, 64%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 4H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。 LRMS (ESI pos) m/e 311 (M+1)。

[00228]步骤 E: 6-苄基-3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-5-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 6-苄基-3-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基嘧啶-4(3H)-酮(18 mg, 0.06 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **103** (10 mg, 28%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 8H), 6.52 (s, 1H), 4.24-4.32 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.42-2.54 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 2H)。 LRMS (ESI pos) m/e 611 (M+1)。

[00229]实施例 4 (3-苄基嘧啶-1-基)(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)甲酮 **104** 的制备



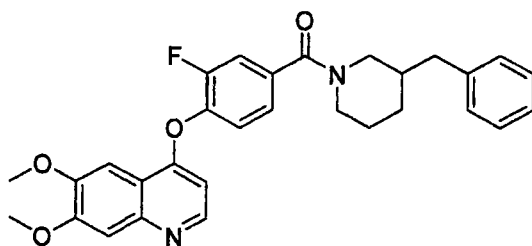
[00230]步骤 A: (3-苄基哌啶-1-基)(3-氟-4-甲氧基苯基)甲酮的制备: 将三乙胺(2 mL, 0.01 mol)加入到 3-氟-4-甲氧基苯甲酰氯(500 mg, 2.65 mmol)和 3-苄基哌啶盐酸盐(561 mg, 2.65 mmol)在 CH_2Cl_2 (20 mL) 中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物 30 分钟, 然后倾入到水(10 mL)中。用 CH_2Cl_2 提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到为白色固体的产物(0.80 g, 92%)。LRMS (ESI pos) m/e 328 ($M+1$)。

[00231]步骤 B: (3-苄基哌啶-1-基)(3-氟-4-羟基苯基)甲酮的制备: 在 0°C 下, 将三溴化硼(0.5 mL, 6.57 mmol)加入到(3-苄基哌啶-1-基)(3-氟-4-甲氧基苯基)甲酮(0.86 g, 2.63 mmol)在 CH_2Cl_2 (2 mL) 中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物 30 分钟, 然后倾入到水(10 mL)中。用 CH_2Cl_2 提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到为白色固体的产物(0.74 g, 90%收率)。LRMS (ESI pos) m/e 314 ($M+1$)。

[00232]步骤 C: (3-苄基哌啶-1-基)(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)甲酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自(3-苄基哌啶-1-基)(3-氟-4-羟基苯基)甲酮(30 mg, 0.10 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **104** (10 mg, 28%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00-7.30 (m, 9H), 4.50-4.60 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.70-3.8- (m, 6H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 4H), 2.40-2.60 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 614 ($M+1$)。

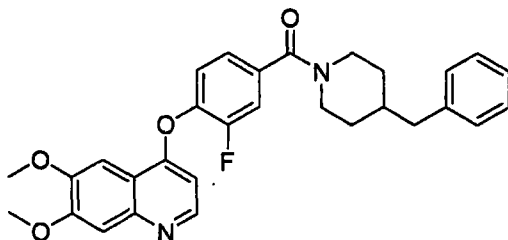
[00233]实施例 5 (3-苄基哌啶-1-基)(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧

基)-3-氟苯基)甲酮 105 的制备



[00234]按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照 Kazuo Kubo (2005) Journal of Medicinal Chemistry 48:1359-1366 制备, 70 mg, 0.31 mmol)和(3-苄基哌啶-1-基)(3-氟-4-羟基苯基)甲酮(实施例 4, 步骤 B, 98 mg, 0.31 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **105** (40 mg, 26%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.52-8.56 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.00-7.30 (m, 8H), 6.20-6.50 (m, 1H), 4.40-4.70 (m, 1H), 4.06 (s, 6H), 3.50-3.80 (m, 1H), 2.40-3.20 (m, 4H), 1.60-2.00 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 1H), 1.20-1.40 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 501 (M+1)。

[00235]实施例 6 (4-苄基哌啶-1-基)(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)甲酮 106 的制备



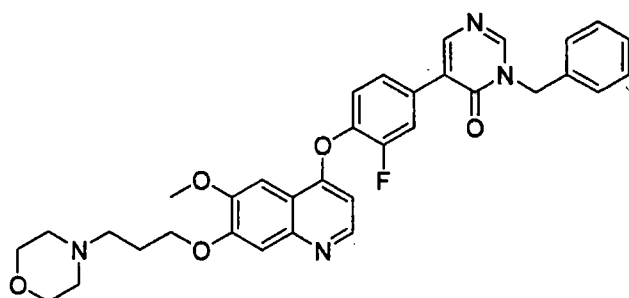
[00236]步骤 A: (4-苄基哌啶-1-基)(3-氟-4-甲氧基苯基)甲酮的制备: 按照对实施例 4, 步骤 A 描述的方法, 自 3-氟-4-甲氧基苯甲酰氯 (570 mg, 3.02 mmol)和 4-苄基哌啶(530 mg, 3.02 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(920 mg, 93%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.25-7.30 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 5H), 6.93-6.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.60-2.90 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 3H), 1.58-1.82 (m, 4H), 1.10-1.30 (m, 2H), 1.00-1.10 (m, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 328 (M+1)。

[00237]步骤 B: (4-苄基哌啶-1-基)(3-氟-4-羟基苯基)甲酮的制备:

按照对实施例 4, 步骤 B 描述的方法, 自(4-苄基哌啶-1-基)(3-氟-4-甲氧基苯基)甲酮(130 mg, 0.40 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(120 mg, 96%)。LRMS (ESI pos) m/e 314 (M+1)。

[00238]步骤 C: (4-苄基哌啶-1-基)(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)甲酮: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(对于制备参见实施例 5) (79 mg, 0.35 mmol)和(4-苄基哌啶-1-基)(3-氟-4-羟基苯基)甲酮(110 g, 0.35 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **106** (20 mg, 11%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.50-8.55 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 6.40-6.50 (m, 1H), 4.60-4.80 (m, 1H), 4.06 (s, 6H), 3.70-3.82 (m, 1H), 2.40-3.20 (m, 4H), 1.60-1.90 (m, 3H), 1.20-1.30 (m, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 501 (M+1)。

[00239]实施例 7 3-苄基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮 107 的制备



[00240]步骤 A: 3-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将四(三苯基膦)钯(0)(0.65 g, 0.57 mmol)加入到 3-苄基-5-溴嘧啶-4(3H)-酮(按照 Gurnos Jones Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) 1983, 11:2645-8, 3.0 g, 11 mmol)、4-苄氧基-3-氟苯硼酸(3.3 g, 14 mmol)和氯化锂(2.4 g, 57 mmol)在二噁烷(100 mL)和 2 M 碳酸钠水溶液(50 mL)中的混悬液中。在 100℃下加热反应混合物 2 小时, 冷却并倾入到水(10 mL)中。用乙酸乙酯提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(2:1 EtOAc/己烷)纯化残余物,

得到为白色固体的产物(1.4 g, 32%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 12.5, 2.34 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 9H), 7.00-7.05 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.17 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 387 (M+1)。

[00241]步骤 B: 3-苄基-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 3-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮(0.3 g, 0.8 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.2 g, 87%)。LRMS (ESI pos) m/e 297 (M+1)。

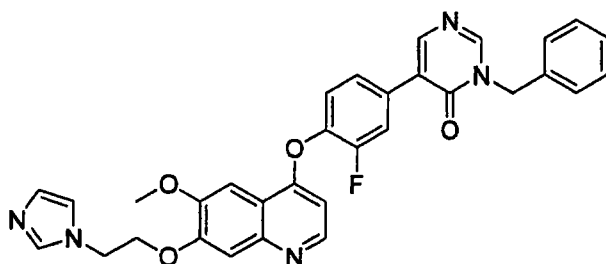
[00242]步骤 C: 3-苄基-5-(4-(7-(苄氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 7-(苄氧基)-4-氯-6-甲氧基喹啉(按照 WO 2005030140, 实施例 32, 200 mg, 0.67 mmol)和 3-苄基-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(198 mg, 0.67 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(100 mg, 37%)。LRMS (ESI pos) m/e 560 (M+1)。

[00243]步骤 D: 3-苄基-5-(3-氟-4-(7-羟基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 3-苄基-5-(4-(7-(苄氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮(90 mg, 0.16 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(50 mg, 66%)。LRMS (ESI pos) m/e 470 (M+1)。

[00244]步骤 E: 3-苄基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将碳酸铯(6.9 mg, 0.021 mmol)加入到 3-苄基-5-(3-氟-4-(7-羟基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮(10 mg, 0.02 mmol)和 4-(3-氯丙基)吗啉(3.5 mg, 0.021 mmol)的溶液中。将反应混合物加热至 50℃反应 1 小时, 然后倾入到水(1 mL)中。用 EtOAc 提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化残余物, 得到为白色固体的 107 (6 mg, 47%)。¹H NMR (CDCl₃, 400

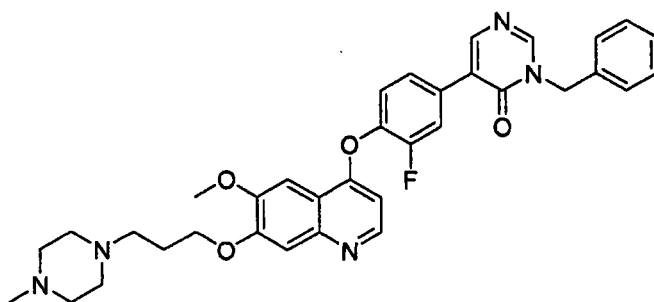
MHz) δ 8.46 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.30-7.48 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 6.44-6.50 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.24-4.34 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.66-3.80 (m, 4H), 2.44-2.64 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 597 (M+1)。

[00245]实施例 8 5-(4-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-苄基嘧啶-4(3H)-酮 108 的制备



[00246]按照对实施例 7，步骤 E 描述的方法，自 3-苄基-5-(3-氟-4-(7-羟基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮(实施例 7，步骤 D, 10 mg, 0.02 mmol)和 1-(2-氯乙基)-1H-咪唑盐酸盐(10 mg, 0.06 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物，得到为白色固体的 **108** (5 mg, 52%)。LRMS (ESI pos) m/e 564 (M+1)。

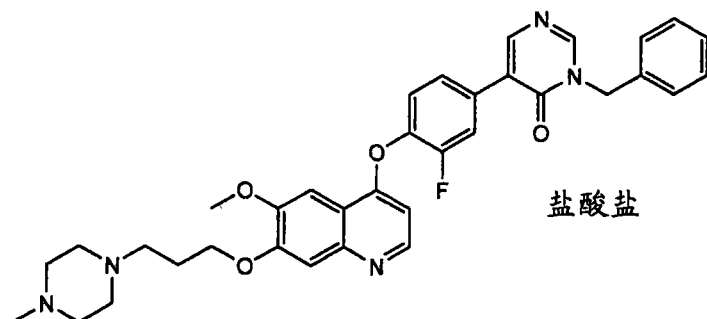
[00247]实施例 9 3-苄基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮 109 的制备



[00248]按照对实施例 7，步骤 E 描述的方法，自 3-苄基-5-(3-氟-4-(7-羟基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮(实施例 7，步骤 D, 22 mg, 0.05 mmol)和 1-(3-氯丙基)-4-甲基哌嗪盐酸盐(45 mg, 0.21 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物，得

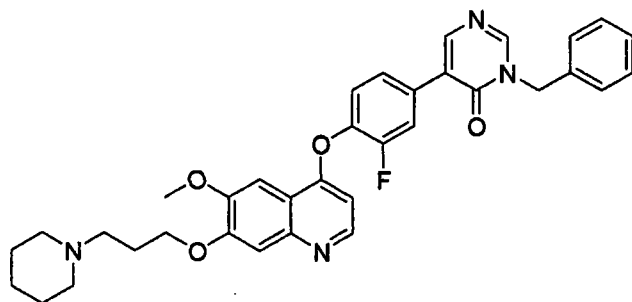
到为黄色固体的 **109** (20 mg, 70%)。LRMS (ESI pos) m/e 610 (M+1)。

[00249] 实施例 10 3-苄基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐 **110** 的制备



[00250]在 3-苄基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮(12 mg, 0.02 mmol)在乙醚(1 mL)中的溶液中加入 HCl (2.0 M 在乙醚中, 1 mL)。搅拌反应混合物 20 分钟并蒸发溶剂, 得到为白色固体的 **110** (12 mg, 81%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.50-12.50 (s, br, 4H), 8.80-9.00 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.90-8.10 (m, 1H), 7.60-7.80 (m, 2H), 7.20-7.60 (m, 5H), 6.90-7.10 (m, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H), 4.20-5.00 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.60-4.00 (m, 4H), 3.20-3.60 (m, 6H), 3.00 (m, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 610 (M+1)。

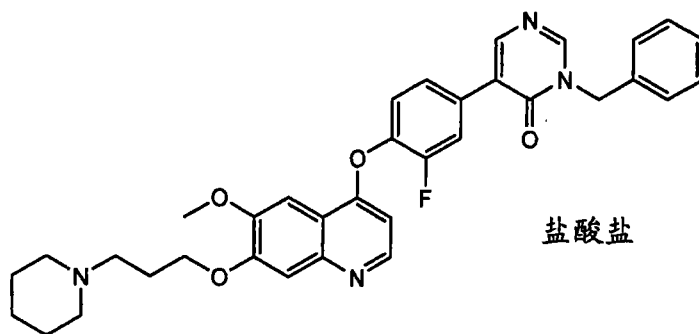
[00251] 实施例 11 3-苄基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮 **111** 的制备



[00252]按照对实施例 7, 步骤 E 描述的方法, 自 1-(3-氯丙基)哌啶盐酸盐(46 mg, 0.05 mmol)和 3-苄基-5-(3-氟-4-(7-羟基-6-甲氧基喹啉

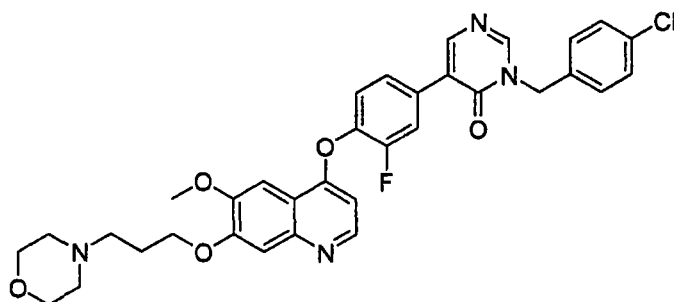
-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮(实施例 7, 步骤 D, 22 mg, 0.05 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为黄色固体的 **111** (10 mg, 36%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.47-8.52 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 6H), 6.48-6.52 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.15-4.30 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.35-3.40 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.30-2.32 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 4H), 1.30-1.42 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 595 (M+1)。

[00253]实施例 12 3-苄基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐 112 的制备



[00254]按照对实施例 10 描述的方法, 自 3-苄基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮(实施例 11, 9 mg, 0.02 mmol)制备, 得到为白色固体的 **112** (1.2 mg, 90%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.20 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 5H), 7.30-7.35 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.50-4.60 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 595 (M+1)。

[00255]实施例 13 3-(4-氟苄基)-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮 113 的制备



[00256]步骤 A: 5-溴-3-(4-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将氢化钠(0.34 g, 8.6 mmol)加入到 5-溴嘧啶-4(3H)-酮(按照 Thomas J Kress (1985) J. Org. Chem. 50:3073-6, 1.5 g, 8.57 mmol)在 THF (10 mL)和 DMF (6 mL)中的溶液中。搅拌反应物 10 分钟并加入 4-氯苄基溴化物 (1.76 g, 8.57 mmol)。搅拌反应物 30 分钟, 倾入到水(10 mL)中并用乙酸乙酯稀释。用乙酸乙酯提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(2:1 EtOAc/己烷)纯化残余物, 得到为白色固体的产物(0.39 g, 15%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H), 5.10 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 300 (M+1)。

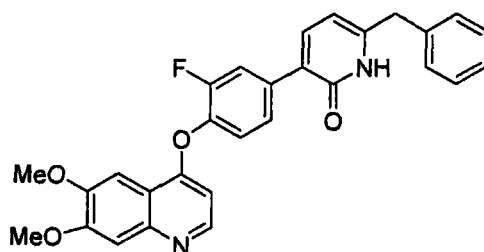
[00257]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-3-(4-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(4-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.39 g, 1.3 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗品, 得到为白色固体的产物(0.17 g, 31%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 5H), 7.00-7.05 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 421 (M+1)。

[00258]步骤 C: 3-(4-氯苄基)-5-(3-氟-4-羟基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-3-(4-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.17 g, 0.40 mmol)制备, 得到为黄色固体的产物(0.1 g, 75%)。LRMS (ESI pos) m/e 331 (M+1)。

[00259]步骤 D: 3-(4-氯苄基)-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤

E 描述的方法, 自 3-(4-氯苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(27 mg, 0.08 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗品, 得到为黄色固体的 **113** (10 mg, 36%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.40-8.60 (m, 1H), 8.20-8.40 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 6H), 6.40-6.60 (m, 1H), 5.10-5.30 (m, 2H), 4.20-4.40 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.60-3.80 (m, 4H), 2.30-2.70 (m, 4H), 2.00-2.30 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 631 (M+1)。

[00260]实施例 14 6-苄基-3-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮 114 的制备



[00261]步骤 A: (6-(苄氧基)吡啶-2-基)(苄基)甲醇的制备: 将 nBuLi (2.5 M 在己烷中, 18.2 ml, 45.4 mmol) 加入到 2-(苄氧基)-6-溴吡啶(10 g, 37.9 mmol)在 THF (200 mL)中于 -78℃ 下的溶液中 30 分钟。加入苯甲醛(4.59 ml, 45.4 mmol), 在该温度下搅拌反应物 20 分钟并倾入到水(10 mL)中。用 EtOAc 提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(1:2 EtOAc/己烷)纯化残余物, 得到为无色油的产物(9.9 g, 90%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.50-7.55 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 5H), 6.68-6.72 (m, 2H), 5.66 (d, J = 4.69 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.08 Hz, 1H)。

[00262]步骤 B: 6-苄基吡啶-2-醇的制备: 将披钨炭(10%, 1.5 g, 1.4 mmol)加入到(6-(苄氧基)吡啶-2-基)(苄基)甲醇(4 g, 14 mmol)在 MeOH (20 mL)中的溶液中。用气囊将氢气压入反应物中, 搅拌 2 小时并通过 C 盐垫过滤。浓缩滤液, 得到为白色固体的产物(2 g, 79%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.28-7.35 (m, 5H), 7.18-7.26 (m, 1H),

6.10-6.16 (m, 1H), 5.92-5.98 (m, 1H), 3.80 (s, 2H)。

[00263]步骤 C: 6-苄基-3-溴吡啶-2-醇的制备: 将溴(0.14 mL, 2.7 mmol)加入到 6-苄基吡啶-2-醇(0.5 g, 2.7 mmol)在 CH_2Cl_2 (5 mL) 中的溶液中。在室温下搅拌反应物 20 分钟, 然后倾入到 10% 亚硫酸氢钠水溶液(10 mL)中。用 CH_2Cl_2 提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到为黄色固体的产物(0.59 g, 82%)。LRMS (ESI pos) m/e 263 (M+1)。

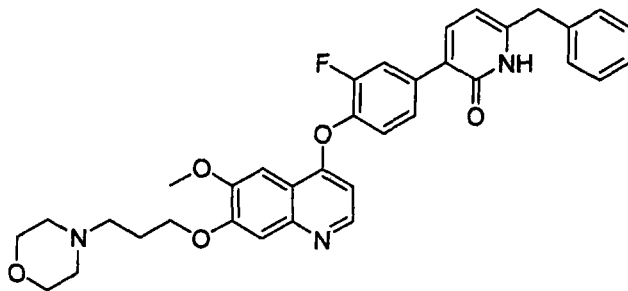
[00264]步骤 D: 6-苄基-3-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 6-苄基-3-溴吡啶-2-醇(0.63 g, 2.39 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(200 mg, 22%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 12.00 (s, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 7.42$ Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 5H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.04-6.10 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.80 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 386 (M+1)。

[00265]步骤 E: 6-苄基-3-(3-氟-4-羟基苯基)吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照对实施例 14, 步骤 B 描述的方法, 自 6-苄基-3-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮(150 mg, 0.39 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(100 mg, 87%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.90 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.22-7.30 (m, 1H), 6.92-6.96 (m, 1H), 6.02-6.08 (m, 1H), 3.80 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 296 (M+1)。

[00266]步骤 F: 6-苄基-3-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(85 mg, 0.38 mmol)和 6-苄基-3-(3-氟-4-羟基苯基)吡啶-2(1H)-酮(93 mg, 0.31 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **114** (50 mg, 33%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.40 (s,

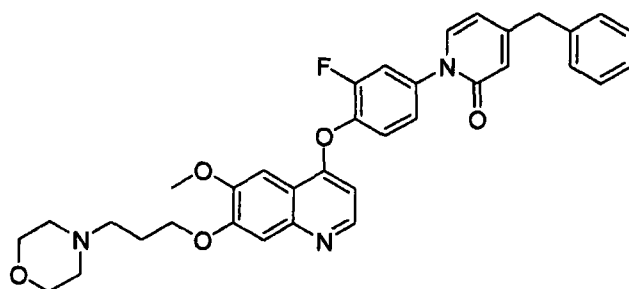
1H), 8.45-8.48 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.52-7.80 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.20-7.36 (m, 5H), 6.44-6.50 (m, 1H), 6.14-6.20 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 483 (M+1)。

[00267] 实施例 15 6-苄基-3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 115 的制备



[00268]按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 3-苄基-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(实施例 14, 步骤 E, 30 mg, 0.10 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **115** (32 mg, 53%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.00 (s, 1H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.02-8.08 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 7.66-7.76 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 4H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 1H), 6.52-6.58 (m, 1H), 6.40-6.46 (m, 1H), 6.04-6.12 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78-3.84 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.20-2.35 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 596 (M+1)。

[00269] 实施例 16 4-苄基-1-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 116 的制备



[00270]步骤 A: (2-(苄氧基)-5-溴吡啶-4-基)(苄基)甲醇的制备: 按

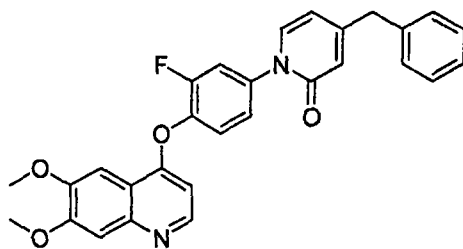
照对实施例 14, 步骤 A 描述的方法, 自 2-(苄氧基)-5-溴吡啶(1 g, 3.8 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:9 Et₂O/己烷)纯化粗产物, 得到为无色油的产物(1.4 g, 29%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 8H), 7.18 (s, 1H), 5.99 (d, J = 3.90Hz, 1H), 5.31-5.40 (m, 2H)。

[00271]步骤 B: 4-苄基吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照对实施例 14, 步骤 B 描述的方法, 自(2-(苄氧基)-5-溴吡啶-4-基)(苄基)甲醇(0.40 g, 1.1 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.20 g, 100%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (s, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.93 (s, 2H)。

[00272]步骤 C: 4-苄基-1-(3-氟-4-羟基苯基)吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 D 描述的方法, 自 4-苄基吡啶-2(1H)-酮(0.20 g, 1.1 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.29 g, 91%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.117 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.0 H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 2H), 6.29-6.30 (m, 1H), 6.12-6.16 (m, 1H), 3.80 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 296 (M+1)。

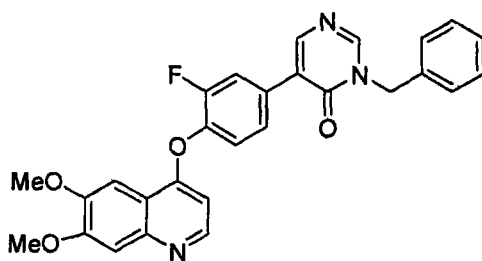
[00273]步骤 D: 4-苄基-1-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-苄基-1-(3-氟-4-羟基苯基)吡啶-2(1H)-酮(30 mg, 0.10 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 116 (41 mg, 68%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.45-8.50 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.118-7.24 (m, 1H), 6.46-6.50 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.16-6.20 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.50-3.58 (M, 4H), 2.40 (s, 2H), 2.30-2.38 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 596(M+1)。

[00274]实施例 17 4-苄基-1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮 117 的制备



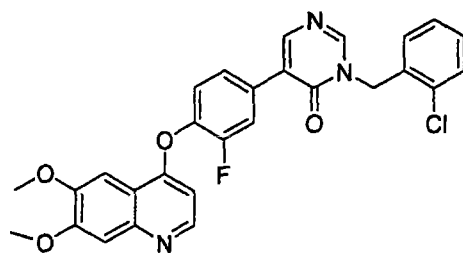
[00275]按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(0.13 g, 0.57 mmol)和 4-苄基-1-(3-氟-4-羟基苯基)吡啶-2(1H)-酮(实施例 16, 步骤 C, 0.14 g, 0.34 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **117** (82 mg, 50%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.50 (d, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.24-7.30 (m, 1H), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.36-6.38 (m, 1H), 6.22-6.26 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 483 (M+1)。

[00276] **实施例 18** 3-苄基-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮 **118** 的制备



[00277]按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(91 mg, 0.41 mmol)和 3-苄基-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(实施例 7, 步骤 D, 100 mg, 0.34 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **118** (50 mg, 61%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 5H), 6.48-6.54 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.95 (s, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 484 (M+1)。

[00278]实施例 19 3-(2-氯苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮 119 的制备



[00279]步骤 A: 5-溴-3-(2-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 1-(溴甲基)-2-氯苯(1.0 g, 5.7 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.37 g, 22%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 5.25 (s, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 299 (M+1)。

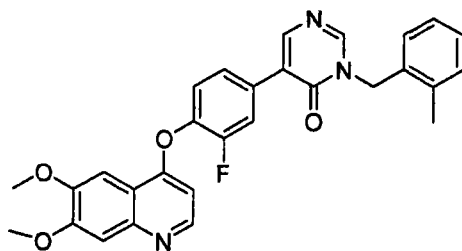
[00280]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-3-(2-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(2-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.37 g, 1.2 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.30 g, 58%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.26-7.55 (m, 11H), 7.00-7.05 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.18 (s, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 421 (M+1)。

[00281]步骤 C: 3-(2-氯苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-3-(2-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.4 g, 1.0 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.20 g, 64%)。LRMS (ESI pos) m/e 331 (M+1)。

[00282]步骤 D: 3-(2-氯苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(60 mg, 0.27 mmol)和 3-(2-氯苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(89 mg, 0.27 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产

物,得到为白色固体的 **119** (20 mg, 14%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.47-8.51 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 7.73-7.26 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 1H), 6.49-6.52 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.95 (s, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 518 (M+1)。

[00283] 实施例 20 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮 **120** 的制备



[00284] 步骤 A: 5-溴-3-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(1.0 g, 5.7 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.28 g, 18%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.12-7.15 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 281 (M+1)。

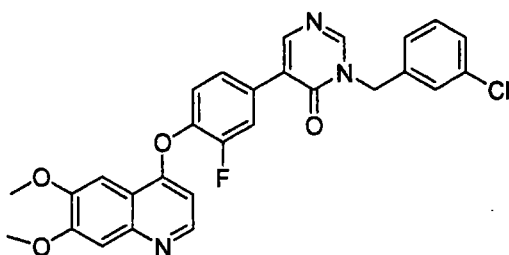
[00285] 步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(2-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮(280 mg, 1.0 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.31 g, 77%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 6H), 7.01-7.06 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 421 (M+1)。

[00286] 步骤 C: 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.31 g, 0.77 mmol)制备, 得到为

白色固体的产物(0.20 g, 84%)。LRMS (ESI pos) m/e 331 (M+1)。

[00287]步骤 D: 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苄基)-3-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(54 mg, 0.24 mmol)和 5-(3-氟-4-羟基苄基)-3-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(75 mg, 0.24 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **120** (30 mg, 25%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.08$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.14-7.26 (m, 3H), 6.94-6.98 (m, 1H), 6.50-6.54 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 498 (M+1)。

[00288] **实施例 21** 3-(3-氯苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮 **121** 的制备



[00289]步骤 A: 5-溴-3-(3-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 1-(溴甲基)-3-氯苯(1.5 g, 8.6 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.41 g, 16%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 1H), 5.11 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 301 (M+1)。

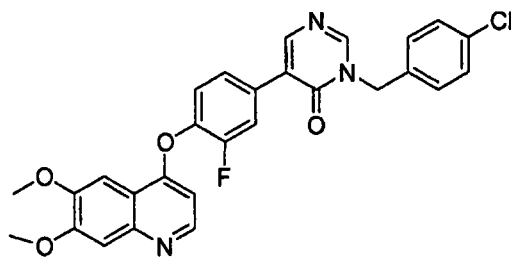
[00290]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-3-(3-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(3-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.41 g, 1.38 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.42 g, 72%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H),

7.43-7.47 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 7H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 421 (M+1)。

[00291]步骤 C: 3-(3-氯苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(3-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.42 g, 1.0 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.20 g, 61%)。LRMS (ESI pos) m/e 331 (M+1)。

[00292]步骤 D: 3-(3-氯苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(64 mg, 0.29 mmol)和 3-(3-氯苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(95 mg, 0.30 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **121** (20 mg, 13%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 4H), 6.50-6.52 (m, 1H), 5.20 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 518 (M+1)。

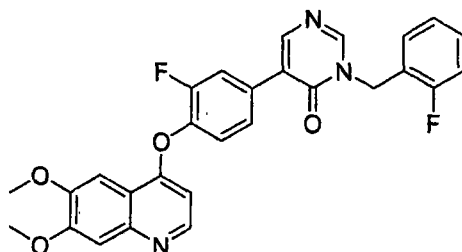
[00293] **实施例 22** 3-(4-氯苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮 **122** 的制备



按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(60 mg, 0.27 mmol)和 3-(4-氯苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(实施例, 步骤 C, 89 mg, 0.20 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **122** (37 mg, 36%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.70-7.76

(m, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 5H), 6.48-6.52 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 518 (M+1).

[00295] 实施例 23 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮 123 的制备



[00296] 步骤 A: 5-溴-3-(2-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 1-(溴甲基)-2-氟苯(1.58 g, 8.4 mmol) 制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.55 g, 23%)。LRMS (ESI pos) m/e 283 (M+1)。

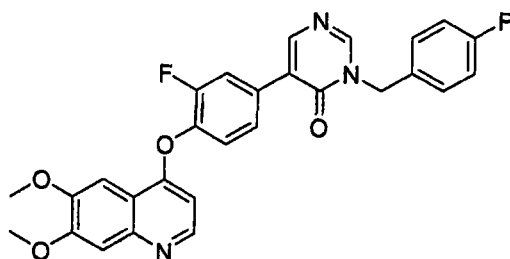
[00297] 步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(3-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(2-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.55 g, 1.9 mmol) 制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.35 g, 44%)。LRMS (ESI pos) m/e 405 (M+1)。

[00298] 步骤 C: 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-(2-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(3-氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.35 g, 8.6 mmol) 制备, 得到为白色固体的产物(0.20 g, 74%)。LRMS (ESI pos) m/e 315 (M+1)。

[00299] 步骤 D: 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(100 mg, 0.45 mmol) 和 3-(3-氯苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(92 mg, 0.29 mmol) 制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 123 (41 mg, 28%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz., 1H), 8.38 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H),

7.70-7.76 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.18-7.30 (m, 2H), 6.48-6.54 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 502 (M+1)。

[00300]实施例 24 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮 124 的制备



[00301]步骤 A: 5-溴-3-(4-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 1-(溴甲基)-4-氟苯(1.58 g, 8.30 mmol) 制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.42 g, 17%)。LRMS (ESI pos) m/e 283 (M+1)。

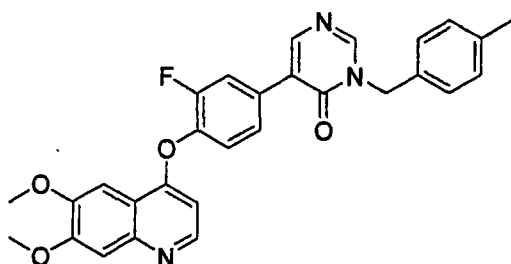
[00302]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(4-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.42 g, 1.5 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.33 g, 55%)。LRMS (ESI pos) m/e 405 (M+1)。

[00303]步骤 C: 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-(4-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.33 g, 0.82 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.20 g, 78%)。LRMS (ESI pos) m/e 315 (M+1)。

[00304]步骤 D: 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(105 mg, 0.47 mmol)和 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-(4-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮(90 mg, 0.29 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产

物,得到为白色固体的 **124** (35 mg, 24%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.47 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 6.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 502 (M+1)。

[00305] 实施例 25 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(4-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮 125 的制备



[00306] 步骤 A: 5-溴-3-(4-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 1-(溴甲基)-4-氟苯(1.55 g, 8.3 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.14 g, 6%)。LRMS (ESI pos) m/e 281 (M+1)。

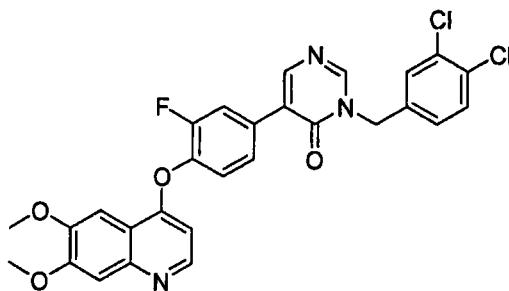
[00307] 步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(4-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.14 g, 0.5 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.15 g, 75%)。LRMS (ESI pos) m/e 401 (M+1)。

[00308] 步骤 C: 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-(4-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.15 g, 0.38 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.10 g, 86%)。LRMS (ESI pos) m/e 311 (M+1)。

[00309] 步骤 D: 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(4-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(105 mg, 0.50 mmol)和 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-(4-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(90 mg,

0.29 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物,得到为白色固体的 **125** (44 mg, 30%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 6.50-6.52 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 498 (M+1)。

[00310]实施例 26 3-(3,4-二氯苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮 126 的制备



[00311]步骤 A: 5-溴-3-(3,4-二氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 4-(溴甲基)-1,2-二氯苯(2.0 g, 8.4 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.63 g, 22%)。LRMS (ESI pos) m/e 335 (M+1)。

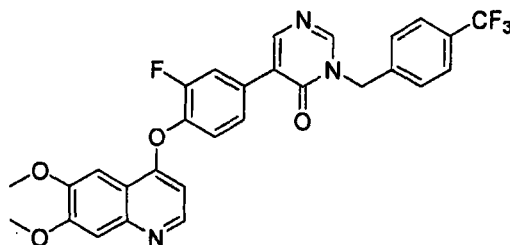
[00312]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-3-(3,4-二氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(3,4-二氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.63 g, 0.20 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.11 g, 13%)。LRMS (ESI pos) m/e 455 (M+1)。

[00313]步骤 C: 3-(3,4-二氯苄基)-5-(3-氟-4-羟基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-3-(3,4-二氯苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.11 g, 0.24 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(50 mg, 56%)。LRMS (ESI pos) m/e 365 (M+1)。

[00314]步骤 D: 3-(3,4-二氯苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(60

mg, 0.14 mmol)和 3-(3,4-二氯苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮 (50 mg, 0.1 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **126** (10 mg, 13%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.78-8.82 (m, 1H), 8.48-8.52 (m, 1H), 8.34-8.40 (m, 1H), 7.86-7.94 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H), 6.48-6.54 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 536 (M+1)。

[00315]实施例 27 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苄基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4(3H)-酮 **127** 的制备



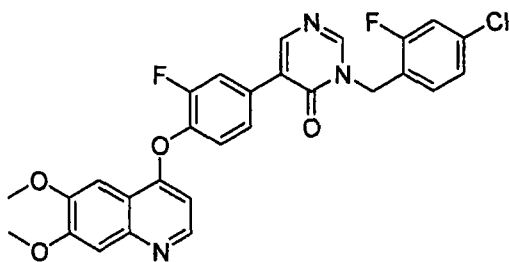
[00316]步骤 A: 5-溴-3-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯 (2.0 g, 8.3 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.28 g, 9.8%)。LRMS (ESI pos) m/e 333 (M+1)。

[00317]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.28 g, 0.25 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.34 g, 90%)。LRMS (ESI pos) m/e 455 (M+1)。

[00318]步骤 C: 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.34 g, 0.75 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.2 g, 72%)。LRMS (ESI pos) m/e 365 (M+1)。

[00319]步骤 D: 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(100 mg, 0.45 mmol)和 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4(3H)-酮(100 mg, 0.22 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **127** (38 mg, 31%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.82 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.48-6.52 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 552 (M+1)。

[00320]实施例 28 3-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮 **128** 的制备



[00321]步骤 A: 5-溴-3-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(1.87 g, 8.3 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.81 g, 30%)。LRMS (ESI pos) m/e 319 (M+1)。

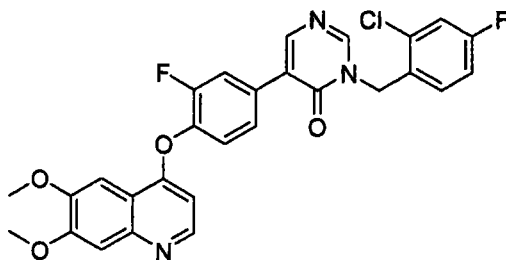
[00322]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.81 g, 2.5 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.74 g, 66%)。LRMS (ESI pos) m/e 439 (M+1)。

[00323]步骤 C: 3-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.74 g, 1.7 mmol)制备, 得到

为白色固体的产物(0.5 g, 85%)。LRMS (ESI pos) m/e 349 (M+1)。

[00324]步骤 D: 3-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(50 mg, 0.22 mmol)和 3-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(78 mg, 0.22 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **128** (8.3 mg, 7%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80-8.00 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 1H), 6.40-6.50 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.90 (s, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 536 (M+1)。

[00325]实施例 29 3-(2-氯-4-氟苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮 **129** 的制备



[00326]步骤 A: 5-溴-3-(2-氯-4-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 1-(溴甲基)-2-氯-4-氟苯(1.87 g, 8.4 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.66 g, 24%)。LRMS (ESI pos) m/e 319 (M+1)。

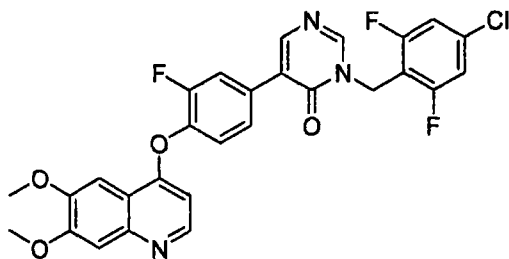
[00327]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(2-氯-4-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(2-氯-4-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.66 g, 2.1 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.84 g, 92%)。LRMS (ESI pos) m/e 439 (M+1)。

[00328]步骤 C: 3-(2-氯-4-氟苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-

酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-3-(2-氯-4-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.84 g, 1.5 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.5 g, 75%)。LRMS (ESI pos) m/e 349 (M+1)。

[00329]步骤 D: 3-(2-氯-4-氟苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(80 mg, 0.36 mmol)和 3-(2-氯-4-氟苄基)-5-(3-氟-4-羟基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(125 mg, 0.36 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **129** (4.2 mg, 2.2%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80-7.90 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 2H), 6.40-6.50 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.90 (s, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 536 (M+1)。

[00330] 实施例 30 3-(4-氯-2,6-二氟苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮 **130** 的制备



[00331]步骤 A: 5-溴-3-(4-氯-2,6-二氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 2-(溴甲基)-5-氯-1,3-二氟苯(2.0 g, 8.3 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.76 g, 26%)。LRMS (ESI pos) m/e 335 (M+1)。

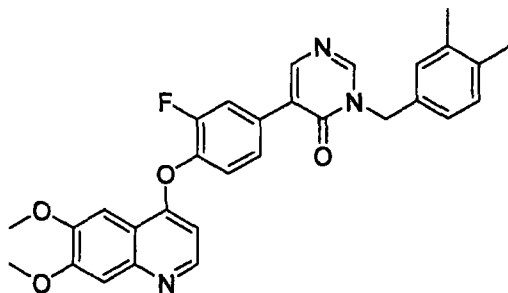
[00332]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-3-(4-氯-2,6-二氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(4-氯-2,6-二氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.76 g, 2.2 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.52 g,

50%)。LRMS (ESI pos) m/e 457 (M+1)。

[00333]步骤 C: 3-(4-氯-2,6-二氟苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氯-2,6-二氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.52 g, 1.14 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.4 g, 97%)。LRMS (ESI pos) m/e 367 (M+1)。

[00334]步骤 D: 3-(4-氯-2,6-二氟苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(100 mg, 0.45 mmol)和 3-(4-氯-2,6-二氟苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(164 mg, 0.45 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **130** (1.4 mg, 1%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.76(s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 3H), 6.44-6.52 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.95 (s, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 554 (M+1)。

[00335]实施例 31 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(3,4-二甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮 **131** 的制备



[00336]步骤 A: 5-溴-3-(3,4-二甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 4-(氯甲基)-1,2-二甲基苯(1.3 g, 8.4 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.68 g, 27%)。LRMS (ESI pos) m/e 295 (M+1)。

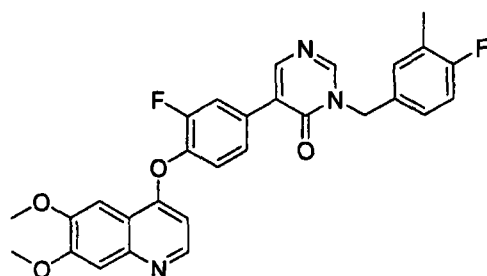
[00337]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(3,4-二甲基苄基)嘧啶

-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(3,4-二甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.68 g, 2.3 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.17 g, 17%)。LRMS (ESI pos) m/e 415 (M+1)。

[00338]步骤 C: 3-(3,4-二甲基苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(3,4-二甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.17 g, 0.4 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.1 g, 77%)。LRMS (ESI pos) m/e 325 (M+1)。

[00339]步骤 D: 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(3,4-二甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(100 mg, 0.45 mmol)和 3-(3,4-二甲基苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(145 mg, 0.45 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **131** (2 mg, 1%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.02-7.20 (m, 2H), 6.76-6.84 (m, 1H), 6.48-6.56 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.50 (s, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 512 (M+1)。

[00340]实施例 32 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟-3-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮 **132** 的制备



[00341]步骤 A: 5-溴-3-(4-氟-3-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 4-(溴甲基)-1-氟-2-甲基苯

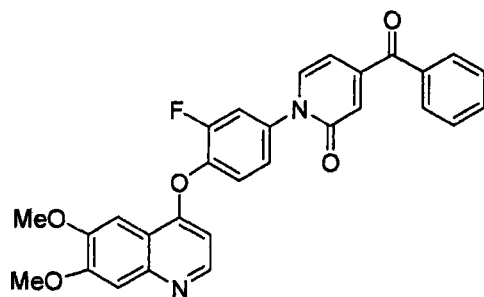
(0.57 g, 2.8 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.46 g, 54%)。LRMS (ESI pos) m/e 296 (M+1)。

[00342]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟-3-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(4-氟-3-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.46 g, 1.5 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(86 mg, 13%)。LRMS (ESI pos) m/e 419 (M+1)。

[00343]步骤 C: 3-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟-3-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(86 mg, 0.2 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(50 mg, 74%)。LRMS (ESI pos) m/e 329 (M+1)。

[00344]步骤 D: 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟-3-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(40 mg, 0.18 mmol)和 3-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(59 mg, 0.18 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **132** (1.6 mg, 2%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.46-7.60 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 1H), 6.48-6.54 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.96 (s, 3H), 5.95 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 516 (M+1)。

[00345] **实施例 33** 4-苯甲酰基-1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮 **133** 的制备



[00346]步骤 A: (5-溴-2-甲氧基吡啶-4-基)(苯基)甲醇的制备: 按照对实施例 12, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-2-甲氧基吡啶(10 g, 51 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为无色液体的产物(8.9 g, 60%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 5.99 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (d, J = 3.9 Hz, 1H)。

[00347]步骤 B: (5-溴-2-甲氧基吡啶-4-基)(苯基)甲酮的制备: 将 PCC (2.93 g, 13.6 mmol)和 4A 分子筛(2 g)加入到(5-溴-2-甲氧基吡啶-4-基)(苯基)甲醇(2.0 g, 6.80 mmol)在 CH₂Cl₂ (50 mL)中的溶液中。搅拌反应物 1 小时, 然后用硅胶垫过滤。浓缩滤液, 得到为黄色液体的产物(1.9 g, 99%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

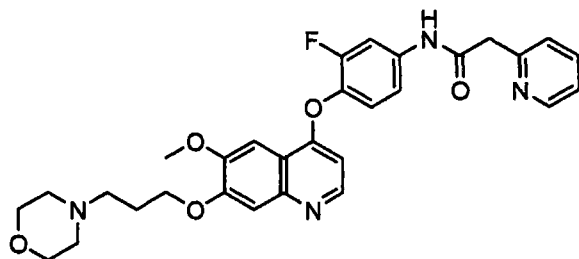
[00348]步骤 C: 4-苯甲酰基-5-溴吡啶-2(1H)-酮的制备: 将(5-溴-2-甲氧基吡啶-4-基)(苯基)甲酮(1.3 g, 4.5 mmol)和吡啶盐酸盐(2 g, 17 mmol)在 150°C 下加热 1 小时。向热的混合物中加入 CH₂Cl₂ (30 mL)。冷却混合物并蒸发溶剂。经硅胶快速柱层析法(2:1 EtOAc/己烷)纯化残余物, 得到为白色固体的产物(0.3 g, 24%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 6.53 (s, 1H)。

[00349]步骤 D: 4-苯甲酰基-1-(3-氟-4-羟基苯基)吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 D 描述的方法, 自 4-苯甲酰基-5-溴吡啶-2(1H)-酮(170 mg, 0.61 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(EtOAc)纯化粗产物, 得到为棕色固体的产物(170 mg, 90%)。¹H NMR (DMSO-d₆,

400 MHz) δ 10.28 (s, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 310 (M+1)。

[00350]步骤 E: 4-苯甲酰基-1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(123 mg, 0.55 mmol)和 4-苯甲酰基-1-(3-氟-4-羟基苯基)吡啶-2(1H)-酮(170 mg, 0.55 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **133** (151 mg, 55%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 3H), 7.74-7.84 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.54-6.62 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 497 (M+1)

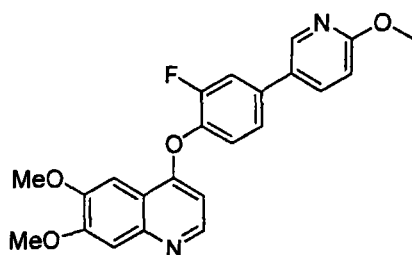
[00351] **实施例 34** N-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)乙酰胺 **134** 的制备



[00352]在室温下, 将 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)(10.0 mg, 0.0234 mmol)、2-(吡啶-2-基)乙酸(16.0 mg, 0.117 mmol)、 N^1 -((乙基亚氨基)亚甲基)- N^3, N^3 -二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(22.4 mg, 0.117 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(15.8 mg, 0.117 mmol)和 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(0.0204 mL, 0.117 mmol)在 THF (10 mL)中的混合物搅拌 2 天。加入水(10 mL)并用 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL)提取水层。合并有机层并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩并经硅胶层析法纯化, 得到 **134** (1.3 mg, 10.2%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.37 (s, 1H, NH), 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.46 (d,

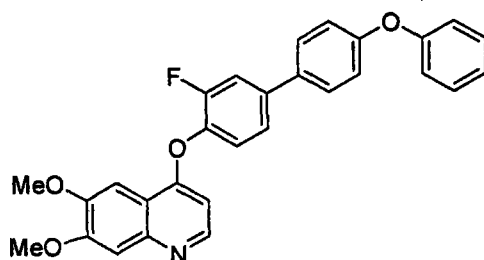
$J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.21 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.27 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.73 (t, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 4H), 2.58 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.44-2.53 (m, 4H), 2.10-2.17 (m, 2H)。LRMS (APCI neg) m/z 545 (M-1)。

[00353] 实施例 35 4-(2-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉 135 的制备



[00354]按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 2-甲氧基-5-吡啶硼酸(24 mg, 0.16 mmol)和 4-(4-溴-2-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(实施例 34, 60 mg, 0.16 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **135** (30 mg, 47%)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10-8.18 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.90-7.00 (m, 1H), 6.50-6.60 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.92 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 407 (M+1)。

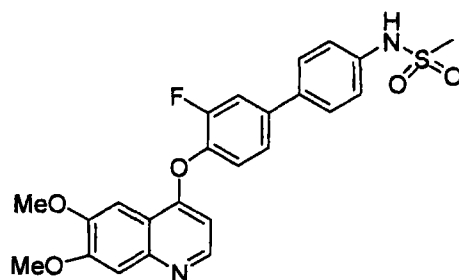
[00355] 实施例 36 4-(3-氟-4'-苯氧基联苯-4-基氧基)-6,7-二甲氧基喹啉 136 的制备



[00356]按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 4-苯氧基苯基硼酸(109 mg, 0.51 mmol)和 4-(4-溴-2-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(实施

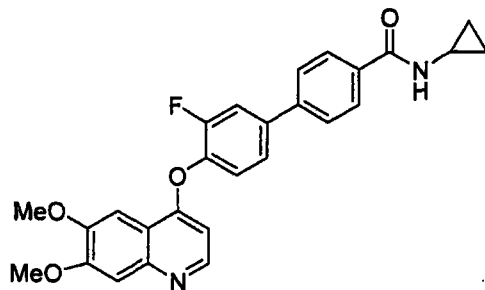
例 34, 64 mg, 0.17 mmol) 制备。经硅胶快速柱层析法(EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **136** (40 mg, 51%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.78-7.86 (m, 3H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 6.54 (d, J = 5.1 HZ, 1H), 3.88 (s, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 468 (M+1)。

[00357] 实施例 37 N-(4'-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3'-氟联苯-4-基)甲磺酰胺 **137** 的制备



[00358]按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 4-(甲基磺酰氨基)苯基硼酸(109 mg, 0.51 mmol)和 4-(4-溴-2-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(实施例 34, 64 mg, 0.17 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **137** (55 mg, 69%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.93 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.56-7.82 (m, 3H), 7.50-7.65 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.24-7.38 (m, 2H), 6.50-6.60 (m, 1H), 3.96 (m, 6H), 3.05 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 469 (M+1)。

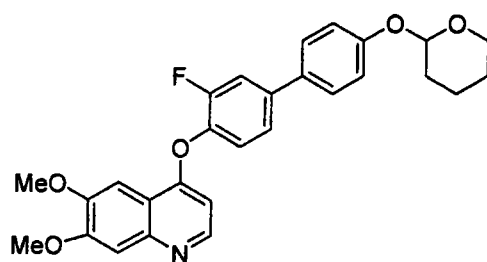
[00359] 实施例 38 N-环丙基-4'-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3'-氟联苯-4-甲酰胺 **138** 的制备



[00360]按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 4-(环丙基氨基甲酰基)苯基硼酸(81 mg, 0.40 mmol)和 4-(4-溴-2-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(实施例 34, 64 mg, 0.17 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **138** (55 mg, 69%)。

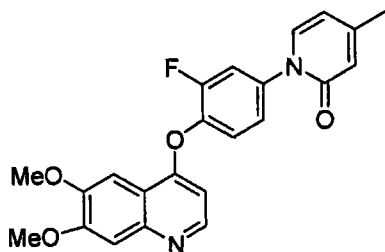
基喹啉(实施例 34, 50 mg, 0.13 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **138** (30 mg, 49%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.50-8.54 (m, 2H), 7.92-7.96 (m, 3H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.72- 7.76 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.55-6.58 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 0.69-0.74 (m, 2H), 0.58-0.64 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 459 (M+1)。

[00361]实施例 39 4-(3-氟-4'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)联苯-4-基氧基)-6,7-二甲氧基喹啉 **139** 的制备



[00362]按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苯基硼酸(106 mg, 0.48 mmol)和 4-(4-溴-2-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(实施例 34, 60 mg, 0.16 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **139** (40 mg, 53%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.68- 7.72 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 5.52-5.56 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 1.70-1.94 (m, 3H), 1.50-1.70 (m, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 476 (M+1)。

[00363]实施例 40 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-甲基吡啶-2(1H)-酮 **140** 的制备

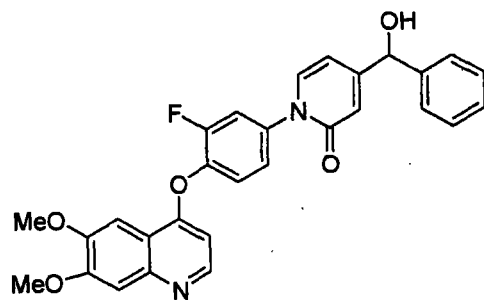


[00364]步骤 A: 1-(3-氟-4-羟基苯基)-4-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 D 描述的方法, 自 2-羟基-4-甲基吡啶(2.37 g, 21.7

mmol)制备。用C盐垫过滤粗品反应混合物并蒸发滤液,得到为棕色固体的产物(1.0 g, 21%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.17 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.14 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 220 (M+1)。

[00365]步骤 B: 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备: 采用对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 1-(3-氟-4-羟基苯基)-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.1 g, 0.46 mmol)和 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(0.12 g, 0.55 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗品反应混合物,得到为白色固体的 **140** (50 mg, 27%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.24 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.20 (s, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 407 (M+1)。

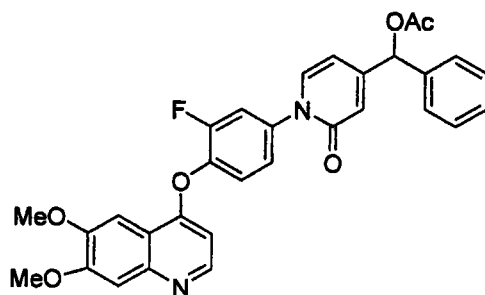
[00366]实施例 41 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-(羟基(苯基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 **141** 的制备



[00367]在 0°C 下, 将硼氢化钠(11 mg, 0.30 mmol)加入到 4-苯甲酰基-1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮(实施例 33, 30 mg, 0.060 mmol)在 MeOH (2 mL)中的溶液中。使反应物温热至室温并搅拌 20 分钟。用乙酸乙酯(10 mL)稀释反应物, 用碳酸氢钠和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化残余物, 得到为黄色固体的 **141** (30 mg, 95%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.53 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34-7.42

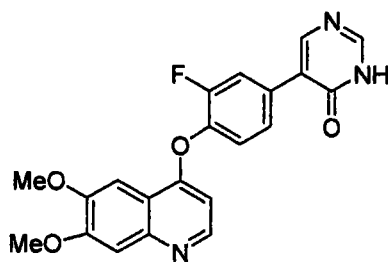
(m, 3H), 7.25-7.30 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 499 (M+1)。

[00368] 实施例 42 乙酸 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)(苯基)甲基酯 142 的制备



[00369] 将三乙胺(0.1 mL, 0.7 mmol)和乙酰氯(2.7 mg, 0.034 mmol)加入到 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-(羟基(苯基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(实施例 41, 17 mg, 0.034 mmol)在 CH₂Cl₂ (2 mL)中的溶液中并搅拌 10 分钟。加入水(1 mL)和乙酸乙酯(2 mL)。用乙酸乙酯提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化残余物, 得到为黄色固体的 **142** (10 mg, 43%收率)。LRMS (ESI pos) m/e 541 (M+1)。

[00370] 实施例 43 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮 143 的制备



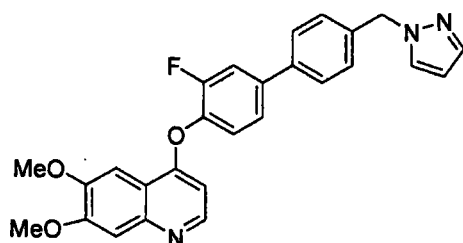
[00371] 步骤 A: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴嘧啶-4(3H)-酮(300 mg, 1.71 mmol)和 4-(苄氧基)-3-氟苯基硼酸(844 mg, 3.43 mmol)制备。在浓缩粗品的同时产物自溶液中结晶(crashed)出来。收集固体, 得到为白色固

体的产物(305 mg, 60%)。LRMS (ESI pos) m/e 297 (M+1)。

[00372]步骤 B: 5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 14, 步骤 B 描述的方法, 自在 MeOH (2 mL)和乙酸(2 mL)中的 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮(300 mg, 1.01 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(140 mg, 67%)。LRMS (ESI pos) m/e 207 (M+1)。

[00373]步骤 C: 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(40 mg, 0.19 mmol)和 4-氟-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(43 mg, 0.19 mmol)制备, 得到为白色固体的 **143** (1 mg, 1%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.93 (s, 1H), 8.84-8.54 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.50-6.54 (m, 1H), 3.96 (s, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 394 (M+1)。

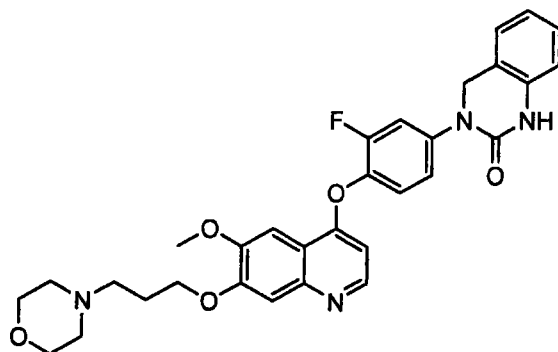
[00374]实施例 44 4-(4'-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氟联苯-4-基氧基)-6,7-二甲氧基喹啉 **144** 的制备



[00375]按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 4-(4-溴-2-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(实施例 35, 60 mg, 0.16mmol)和 1H-吡唑-1-苄基-4-硼酸(96 mg, 0.48 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **144** (40 mg, 55%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.46-8.56 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.24-7.48 (m, 7H), 6.46-6.52 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.96 (s, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 456 (M+1)。

[00376]实施例 45 3-(4-(7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧

基)-3-氟苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮 145 的制备



[00377]步骤 A: 2-氨基-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯甲酰胺的制备: 于室温、氮气下, 将向 N-羧氨基苯甲酸酐(1.63 g, 10 mmol)在 15 mL 二噁烷中的搅拌的混悬液中先后加入粉末状氢氧化钠(40 mg, 1 mmol)和 3-氟-4-甲氧基苯胺(1.41 g, 10 mmol)。将混合物浸没在室温下的油浴中并缓慢加热至回流。明显产生二氧化碳气体。在回流下搅拌 2 小时后, 使反应物冷却至室温并用二噁烷滤除无机物。浓缩滤液至干, 得到棕色固体。使粗产物溶解于最小量的热 95% EtOH 中并伴随冷却下形成结晶。滤除结晶并用最小量的冰冷 95% EtOH 漂洗, 得到褐色固体(1.0 g, 39%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (br s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.50 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H)。

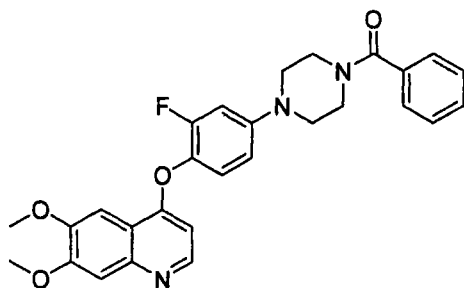
[00378]步骤 B: N-(2-氨基苄基)-3-氟-4-甲氧基苯胺的制备: 在氮气下, 向氢化铝锂(121 mg, 3.2 mmol)在 2 mL 二噁烷中于回流中的搅拌的混悬液中加入作为在 2 mL 二噁烷中的溶液的 2-氨基-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯甲酰胺(260 mg, 1 mmol)。明显发生剧烈反应。在回流过夜后使反应物冷却至室温并通过用 H₂O (150 μL)、15% NaOH (150 μL)和 H₂O (450 μL)连续处理猝灭。在搅拌几分钟后, 通过 GF/F 滤纸用二噁烷过滤不均匀的混合物并浓缩, 得到棕色残余物(246 mg, 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 4.15 (d, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (br s, 1H)。

[00379]步骤 C: 3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮的制备: 于 0℃, 向在干燥管中的粗品 N-(2-氨基苄基)-3-氟-4-甲氧基苯胺(246 mg, 1 mmol)在 10 mL 甲苯中的搅拌的混悬液中加入光气溶液(20%在甲苯中, 683 μ L, 1.30 mmol)。立即呈现亮橙色。除去冷却浴并经 30 分钟使反应物温热至室温。然后使溶液温热至回流。1 小时后, 浓缩反应物至干并使残余物溶解于最小量的热 95% EtOH 中。经用 95% EtOH 过滤分离形成的沉淀并干燥, 得到褐色固体(65 mg, 24%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。

[00380]步骤 D: 3-(3-氟-4-羟基苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮的制备: 于 0℃, 向在干燥管中的 3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮(60 mg, 0.22 mmol)在 2.2 mL 二氯甲烷中的搅拌的溶液通过注射器加入三溴化硼(104 μ L, 1.1 mmol)。溶液变为黄色。5 分钟后, 通过伴随搅拌下倾入到饱和 NaHCO_3 (30 mL)中猝灭反应物。加入 9/1 二氯甲烷/甲醇(30 mL)并快速搅拌混合物。分离这些层并干燥(MgSO_4)有机物, 过滤并浓缩, 得到白色固体(40 mg, 70%)。LRMS (APCI pos) m/e 259 (M+1)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 4.78 (s, 2H)。

[00381]步骤 E: 3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 用 3-(3-氟-4-羟基苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮替代 3-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基-6-(2-甲基苄基)嘧啶-4(3H)-酮制备, 在硅胶层析化后, 得到为白色泡沫的 **145** (23 mg, 53% 收率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 5H), 7.14 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.14 (m, 2H)。LRMS (apcipo) m/e 559 (M+1)。

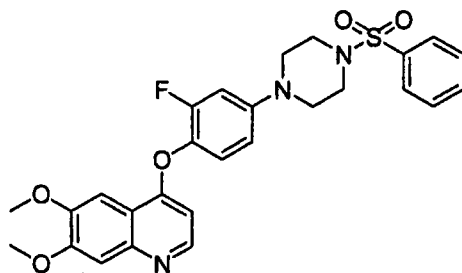
[00382]实施例 46 (4-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)哌嗪-1-基)(苯基)甲酮 **146** 的制备



[00383]步骤 A: 4-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉的制备: 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg) 加入到 4-(4-溴-2-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(实施例 34, 100 mg, 0.264 mmol)、哌嗪(228 mg, 2.64 mmol)、Xanthphos (100 mg) 和磷酸钾(200 mg) 在甲苯(10 mL) 中的混悬液中。将反应混合物加热至 100°C 反应 10 小时。通过硅胶垫过滤反应混合物。浓缩滤液并经硅胶快速柱层析法(1:1 MeOH/EtOAc) 纯化残余物, 得到为棕色固体的产物(41 mg, 41% 收率)。LRMS (ESI pos) m/e 384 ($M+1$)。

[00384]步骤 B: (4-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)哌嗪-1-基)(苯基)甲酮的制备: 将苯甲酰氯(11 mg, 0.078 mmol) 和三乙胺(0.5 mL) 加入到 4-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(30 mg, 0.078 mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液中。在几分钟后, 加入水(1 mL) 和 CH_2Cl_2 (2 mL)。用乙酸乙酯提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc) 纯化残余物, 得到为棕色固体的 **146** (5 mg, 13% 收率)。 ^1H NMR LRMS (ESI pos) m/e 488 ($M+1$)。

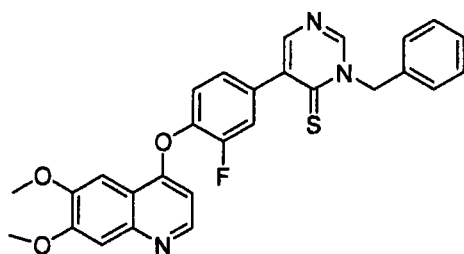
[00385] **实施例 47** 4-(2-氟-4-(4-(苯基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉 **147** 的制备



[00386]按照对实施例 46, 步骤 B 描述的方法, 自苯磺酰氯(14 mg,

0.078 mmol)和 4-(2-氟-4-(咪唑-1-基)苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(实施例 46, 步骤 A, 30 mg, 0.078 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **147** (3.2 mg, 7.8%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.42 (d, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.00-3.08 (m, 4H)。LRMS (ESI pos) m/e 524 (M+1)。

[00387] 实施例 48 3-苄基-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-硫酮 **148** 的制备



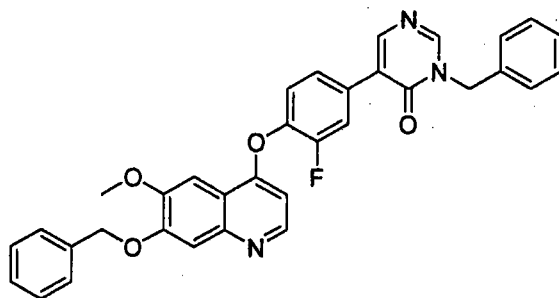
[00388] 步骤 A: 3-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-硫酮的制备: 将 Lawesson's 试剂 (262 mg, 0.647 mmol) 加入到 3-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮(实施例 7, 步骤 A, 100 mg, 0.26 mmol) 在甲苯中的混悬液中。在 120℃ 下加热反应物 12 小时。LCMS 表明反应完成。浓缩反应混合物并经硅胶快速柱层析法(EtOAc)纯化粗产物, 得到为棕色固体的产物 (70 mg, 67%)。LRMS (ESI pos) m/e 403 (M+1)。

[00389] 步骤 B: 3-苄基-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-硫酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 3-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-硫酮 (70 mg, 0.17 mmol) 制备, 得到为棕色固体的产物 (50 mg, 92%)。LRMS (ESI pos) m/e 313 (M+1)。

[00390] 步骤 C: 3-苄基-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-硫酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备) (40 mg, 0.18 mmol) 和 3-(4-氯苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-硫酮 (62 mg,

0.18 mmol)制备, 得到为黄色固体的 **148** (40 mg, 45%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.700 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.26-7.33 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 500 (M+1)。

[00391] 实施例 49 3-苄基-5-(4-(7-(苄氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮 149 的制备

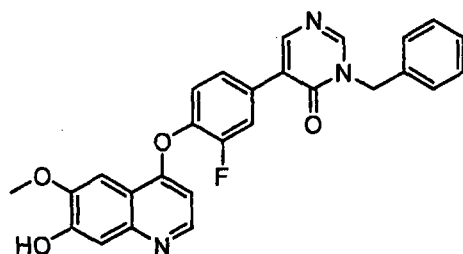


[00392] 步骤 A: 3-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将四(三苯基膦)钯(0) (0.65 g, 0.57 mmol) 加入到 3-苄基-5-溴嘧啶-4(3H)-酮 (按照 Gurnos Jones 在 Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) 1983, 11:2645-8, 3.0 g, 11 mmol 中的描述制备)、4-苄氧基-3-氟苯硼酸 (3.3 g, 14 mmol) 和氯化锂 (2.4 g, 57 mmol) 在二噁烷 (100 mL) 和 2 M 碳酸钠水溶液 (50 mL) 中的混悬液中。在 100°C 下加热反应混合物 2 小时, 冷却并倾入到水 (10 mL) 中。用乙酸乙酯提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法 (2:1 EtOAc/己烷) 纯化粗产物, 得到为白色固体的产物 (1.4 g, 32%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 12.5, 2.34 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 9H), 7.00-7.05 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.17 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 387 (M+1)。

[00393] 步骤 B: 3-苄基-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 3-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮 (0.3 g, 0.8 mmol) 制备, 得到为白色固体的产物 (0.2 g, 87%)。LRMS (ESI pos) m/e 297 (M+1)。

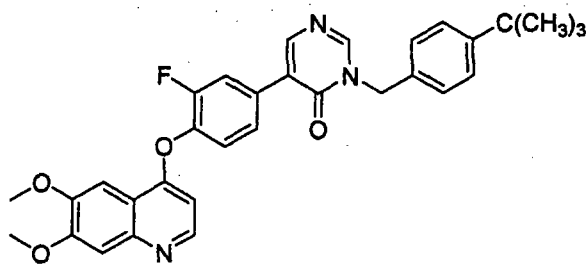
[00394]步骤 C: 3-苄基-5-(4-(7-(苄氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 7-(苄氧基)-4-氯-6-甲氧基喹啉(按照 WO 2005/030140, 实施例 32, 200 mg, 0.67 mmol)和 3-苄基-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(198 mg, 0.48 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **149** (100 mg, 27%)。LRMS (ESI pos) m/e 560 (M+1)。

[00395] **实施例 50** 3-苄基-5-(3-氟-4-(7-羟基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮 **150** 的制备



[00396]按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 3-苄基-5-(4-(7-(苄氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮(90 mg, 0.16 mmol)制备, 得到为白色固体的 **150** (50 mg, 66%)。LRMS (ESI pos) m/e 470 (M+1)。

[00397] **实施例 51** 3-(4-叔丁基苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮 **151** 的制备



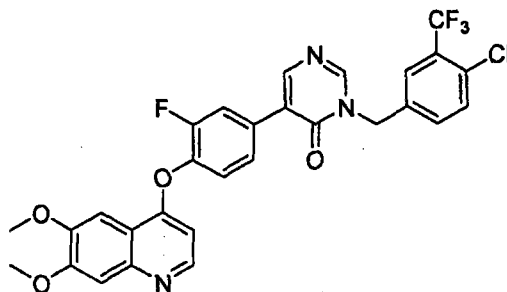
[00398]步骤 A: 5-溴-3-(4-叔丁基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 1-(溴甲基)-4-叔丁基苯(1.9 g, 8.4 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.65 g, 24%)。LRMS (ESI pos) m/e 323 (M+1)。

[00399]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-叔丁基苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(4-叔丁基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.65 mg, 2.0 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.50 g, 56%)。LRMS (ESI pos) m/e 443 (M+1)。

[00400]步骤 C: 3-(4-叔丁基苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-叔丁基苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.50 g, 1.1 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.30 g, 88%)。LRJMS (ESI pos) m/e 353 (M+1)。

[00401]步骤 D: 3-(4-叔丁基苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(100 mg, 0.46 mmol)和 3-(4-叔丁基苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(130 mg, 0.30 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **151** (48 mg, 30%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.500 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 540 (M+1)。

[00402]实施例 52 3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮 **152** 的制备



[00403]步骤 A: 5-溴-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 13, 步骤 A 描述的方法, 自 4-(溴甲基)-1-氯-2-(三

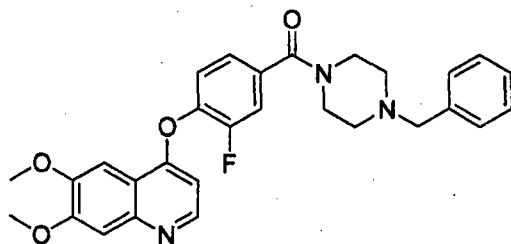
氟甲基)苯(0.76 g, 2.8 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.41 g, 39%)。LRMS (ESI pos) m/e 369 (M+1)。

[00404]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 7, 步骤 A 描述的方法, 自 5-溴-3-(4-氯-3-氟苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.41 g, 1.1 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:1 EtOAc/己烷)纯化粗产物, 得到为白色固体的产物(0.50 g, 92%)。LRMS (ESI pos) m/e 489 (M+1)。

[00405]步骤 C: 3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 C 描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4(3H)-酮(0.50 g, 1.0 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(0.40 g, 86%)。LRMS (ESI pos) m/e 331 (M+1)。

[00406]步骤 D: 3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(按照实施例 5 中的参考文献制备)(60 mg, 0.27 mmol)和 3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(107 mg, 0.27 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化粗产物, 得到为白色固体的 **152** (12 mg, 7%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80-7.90 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H), 6.40-6.50 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 586 (M+1)。

[00407] **实施例 53** (4-苄基哌嗪-1-基)(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)甲酮 **153** 的制备

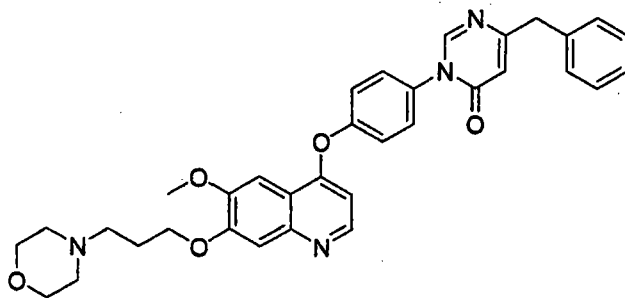


[00408]步骤 A: (4-苄基哌嗪-1-基)(3-氟-4-甲氧基苯基)甲酮的制备: 按照对实施例 4, 步骤 A 描述的方法, 自 1-苄基哌嗪(2.3 mg, 13 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(2.6 g, 65%)。LRMS (ESI pos) m/e 329 (M+1)。

[00409]步骤 B: (4-苄基哌嗪-1-基)(3-氟-4-羟基苯基)甲酮的制备: 按照对实施例 4, 步骤 B 描述的方法, 自(4-苄基哌嗪-1-基)(3-氟-4-甲氧基苯基)甲酮(2.0 g, 6.1 mmol)制备, 得到为白色固体的产物(1.0 g, 53%)。LRMS (ESI pos) m/e 315 (M+1)。

[00410]步骤 C: 5 (4-苄基哌嗪-1-基)(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)甲酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自(4-苄基哌嗪-1-基)(3-氟-4-羟基苯基)甲酮(18 mg, 0.059 mmol)和 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(20 mg, 0.059 mmol)制备, 得到为白色固体的 **153** (40 mg, 18%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.50 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.24-7.36 (m, 6H), 6.58 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 4H)。LRMS (ESI pos) m/e 502 (M+1)。

[00411]实施例 54 6-苄基-3-(4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮 **154** 的制备



[00412]步骤 A: (E)-3-氨基-2-(4-(苄氧基)苯基氨基甲酰基)-4-苄基

丁-2-烯酸乙酯的制备: 在 60℃下, 将(E)-3-氨基-4-苯基丁-2-烯酸乙酯(1 g, 4.9 mmol)和 1-((4-异氰酸基苯氧基)甲基)苯(1.1 g, 4.9 mmol)在 DMF (20 mL)中的混悬液加热 72 小时。将反应混合物倾入到水(10 mL)中并经过滤除去固体。蒸发滤液并经硅胶快速柱层析法(1:4 EtOAc/己烷)纯化残余物, 得到为黄色固体的产物(1.8 g, 86%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.90 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 14H), 6.90-6.95 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.29 (t, 3H)。

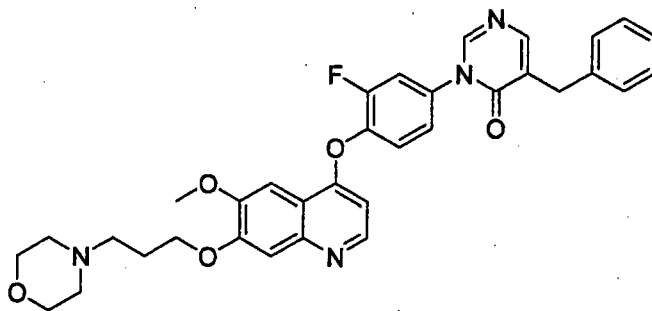
[00413]步骤 B: 4-苄基-1-(4-(苄氧基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-羧酸乙酯的制备: 将乙酸酐(1 mL, 10.6 mmol)加入到(E)-3-氨基-2-((4-(苄氧基)苯基)氨基甲酰基)-4-苯基丁-2-烯酸乙酯(1 g, 2.32 mmol)和原甲酸三乙酯(5 mL, 30.1 mmol)的溶液中。将反应物于 110℃加热 16 小时, 冷却并蒸发溶剂。经硅胶快速柱层析法(1:2 EtOAc/己烷)纯化残余物, 得到为黄色固体的产物(0.9 g, 88%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 10H), 7.20-7.28 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.36 (q, 3H)。

[00414]步骤 C: 6-苄基-3-(4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将 4-苄基-1-(4-(苄氧基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-羧酸乙酯(0.87 g, 1.98 mmol)加入到浓 HCl (20 mL)和乙酸(20 mL)中并搅拌 3 小时。用 CH₂Cl₂ 提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(1:10 Et₂O/己烷)纯化残余物, 得到为黄色固体的产物(0.2 g, 36%收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.04-7.14 (m, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.91 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 279 (M+1)。

[00415]步骤 D: 6-苄基-3-(4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(34 mg, 0.10 mmol)和 6-苄基-3-(4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(28 mg, 0.10 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法(1:10 MeOH/EtOAc)纯化残余物, 得到为黄色固体的 **154** (20 mg, 34%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.55 (d, 1H), 8.14 (s, 1H),

7.46 (d, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.35-7.46 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 8H), 6.63 (d, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.25-4.36 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.70-3.75 (m, 4H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 4H), 2.10-2.15 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 579 (M+1).

[00416] 实施例 55 5-苄基-3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮 155 的制备



[00417] 步骤 A: (4,6-二氯嘧啶-5-基)(苯基)甲醇的制备: 在-78℃下, 将苯基溴化镁(11 ml, 11 mmol)加入到 4,6-二氯-5-嘧啶甲醛(2 g, 11 mmol)在 THF (30 mL)中的溶液中。使反应物温热至室温并倾入到水(10 mL)中。用 EtOAc 提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(1:10 Et₂O/己烷)纯化残余物, 得到为白色固体的产物(2.4 g, 83%收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.76 (s, 1H), 7.20-7.41 (m, 5H), 6.50 (d, 1H), 3.00 (d, 1H)。

[00418] 步骤 B: (4-(苄氧基)-6-氯嘧啶-5-基)(苯基)甲醇的制备: 将 KOH (0.44 g, 7.8 mmol)加入到(4,6-二氯嘧啶-5-基)(苯基)甲醇(1.0 g, 3.9 mmol)、苄醇(0.41 ml, 3.9 mmol)和 18-冠-6-醚(0.21 g, 0.78 mmol)在甲苯(50 mL)中的溶液中。将溶液加热至回流 2 小时。使反应物温热至室温并倾入到水(10 mL)中。用 EtOAc 提取反应混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(1:10 Et₂O/己烷)纯化残余物, 得到为白色固体的产物(0.5 g, 39%收率)。LRMS (ESI pos) m/e 327 (M+1)。

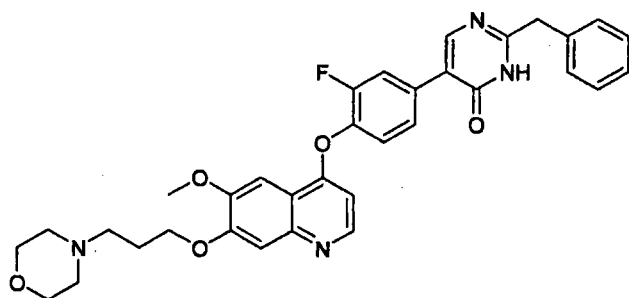
[00419] 步骤 C: 5-苄基嘧啶-4-醇的制备: 按照对实施例 14, 步骤 B 描述的方法, 自 5-苄基嘧啶-4-醇(0.5 g, 1.5 mmol)制备, 得到为白色

固体的产物(0.17 g, 60%)。LRMS (ESI pos) m/e 187 (M+1)。

[00420]步骤 D: 5-苄基-3-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 D 描述的方法, 自 5-苄基嘧啶-4-醇(0.1 g, 0.54 mmol)制备, 得到为棕色固体的产物(20 mg, 13%收率)。LRMS (ESI pos) m/e 279 (M+1)。

[00421]步骤 E: 5-苄基-3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照对实施例 1, 步骤 E 描述的方法, 自 5-苄基-3-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(18 mg, 0.059 mmol)制备, 得到为浅棕色固体的 **155** (1 mg, 2.8%收率)。LRMS (ESI pos) m/e 597 (M+1)。

[00422] **实施例 56** 2-苄基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮 **156** 的制备



[00423]步骤 A: 2-苄基-4-甲氧基嘧啶的制备: 将 N₂ 喷射到 2-氯-4-甲氧基嘧啶(0.500 g, 3.46 mmol)和 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.121 g, 0.173 mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液。加入苄基溴化锌(II)(8.30 ml, 4.15 mmol; 0.5 M 溶液在 THF 中)并在回流下搅拌反应混合物 1 小时。使反应混合物冷却至室温, 然后在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到粗品深棕色的油。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 20:1 二氯甲烷/EtOAc 洗脱。得到为深黄色油的要求的产物(0.676 g, 98%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, 1H), 7.41-7.25 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 201 (M+1)。

[00424]步骤 B: 2-苄基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 向 2-苄基-4-甲氧基

嘧啶(0.675 g, 3.37 mmol)在 AcOH (15 mL)中的溶液中加入 HBr (2.28 ml, 20.2 mmol; 48 wt%在 H₂O 中)在 95℃下搅拌反应混合物 2 小时。使反应混合物冷却至室温并用 H₂O 稀释。用 6 M 的 NaOH 水溶液将反应混合物的 pH 调节至 5-6, 然后在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到粗品黄色固体。通过用二氯甲烷和乙醚研磨, 获得纯化的粗产物。过滤生成的固体, 用乙醚洗涤, 收集并真空干燥, 得到为灰白色固体的要求的产物(0.531 g, 85%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.83 (s, 2H)。 LRMS (ESI pos) m/e 187 (M+1)。

[00425]步骤 C: 2-苄基-5-溴嘧啶-4(3H)-酮的制备: 向 2-苄基嘧啶-4(3H)-酮(0.531 g, 2.85 mmol)在 CHCl₃ (15 mL)和甲醇(3 mL)中的溶液中加入溴(0.146 ml, 2.85 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 3 小时, 然后用 10%亚硫酸氢钠溶液猝灭。在 EtOAc 和 H₂O 之间分配反应混合物。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到粗品黄色固体。通过用二氯甲烷研磨, 获得纯化的粗产物。过滤生成的固体, 用二氯甲烷洗涤, 收集并真空干燥, 得到为灰白色固体的要求的产物(0.302 g, 40%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.23 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 3.87 (s, 2H)。 LRMS (ESI pos) m/e 265, 267 (M+, Br 模式)。

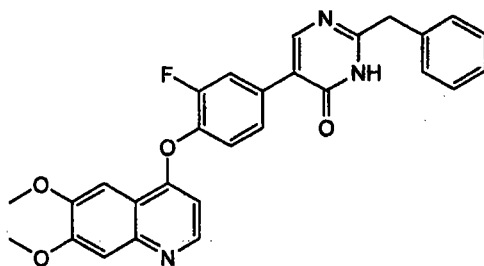
[00426]步骤 D: 2-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将 2-苄基-5-溴嘧啶-4(3H)-酮(0.300 g, 1.13 mmol)、4-(苄氧基)-3-氟苯基硼酸(0.334 g, 1.36 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.065 g, 0.057 mmol)和氯化锂(0.240 g, 5.66 mmol)在二噁烷(3 mL)和 2 M Na₂CO₃ 水溶液(0.3 mL)中的溶液在 100℃下搅拌 18 小时。冷却后, 在 EtOAc 和 H₂O 之间分配反应混合物。分离这些相并用 EtOAc (3x)再次提取水相。干燥 (Na₂SO₄)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到粗品深黄色固体。通过用

二氯甲烷研磨, 获得纯化的粗产物。过滤生成的固体, 用二氯甲烷洗涤, 收集并真空干燥。浓缩滤液并用 EtOAc 重复研磨步骤(2x)。合并固体, 得到为浅黄色固体的要求的产物(0.284 g, 65%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.93 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.53-7.22 (s, 12H), 5.21 (s, 2H), 3.90 (s, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 387 (M+1)。

[00427]步骤 E: 2-苄基-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将 2-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮(0.284 g, 0.735 mmol) 在三氟乙酸(3 mL)中的混悬液于 40℃下搅拌 2 小时, 然后于室温下搅拌 16 小时。浓缩反应混合物至干, 然后经硅胶快速柱层析法纯化, 用 20:1 二氯甲烷/MeOH 洗脱。得到为白色固体的要求的产物(0.177 g, 81%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H), 3.89 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 297 (M+1)。

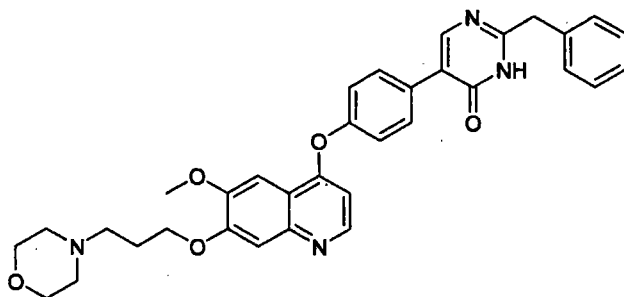
[00428]步骤 F: 2-苄基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 向 2-苄基-5-(3-氟-4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(0.027 g; 0.091 mmol)在甲苯(500 μL)中于微波管中的溶液向加入 4-(3-(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉(按照在实施例 1, 步骤 E 中的参考文献制备)(0.031 g, 0.091 mmol)和 DMAP (0.011 g, 0.091 mmol)。在 180℃下, 于微波下搅拌反应物 2 小时。用小量的 MeOH 溶解混合物并经硅胶快速柱层析法纯化, 用 9:1 EtOAc/MeOH 洗脱。要求的产物与残余的 4-(3-(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉一起洗脱。浓缩混合物并经硅胶快速柱层析法再次纯化, 用 CH₂Cl₂ (150 mL)、2.5/97.5 MeOH/CH₂Cl₂ (200 mL)和 5/95 MeOH/CH₂Cl₂ (500 mL)的分步梯度洗脱, 得到为褐色泡沫状固体的 **156** (0.022 g, 40%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 6H), 6.50 (m, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (t, 4H), 2.58 (t, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.14 (m, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 597 (M+1)。

[00429] 实施例 57 2-苄基-5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮 157 的制备



[00430] 按照实施例 56, 步骤 F 的方法制备, 用 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(参考在实施例 5 中给出的制备)(6.8 mg, 0.03 mmol)替代 4-(3-(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉, 得到 **157** (3.3 mg, 34%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 6H), 6.51 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.05 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 484 (M+1)。

[00431] 实施例 58 2-苄基-5-(4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮 158 的制备



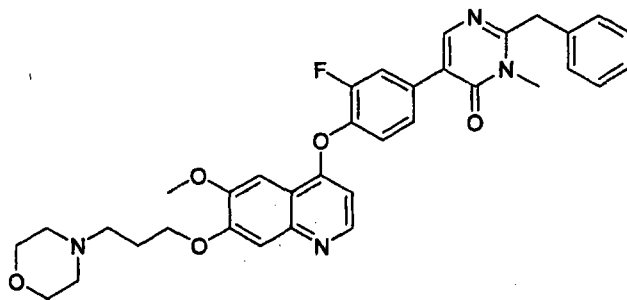
[00432] 步骤 A: 2-苄基-5-(4-(苄氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 56 的步骤 D 中描述的方法, 自 2-苄基-5-溴嘧啶-4(3H)-酮(0.100 g, 0.377 mmol; 得自实施例 56, 步骤 C)制备, 4-(苄氧基)苯基硼酸替代 4-(苄氧基)-3-氟苯基硼酸。得到为白色固体的要求的产物 (0.116 g, 84%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 7H), 7.25 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.89 (s, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 369 (M+1)。

[00433] 步骤 B: 2-苄基-5-(4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 56 的步骤 E 中描述的方法, 自 2-苄基-5-(4-(苄氧基)苯基)

嘧啶-4(3H)-酮(0.116 g, 0.315 mmol)制备。得到为白色固体的要求的产物(0.042 g, 48%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 3.89 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 279 (M+1)。

[00434]步骤 C: 2-苄基-5-(4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 于室温、N₂下, 向 2-苄基-5-(4-羟基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(0.021 g, 0.076 mmol)在溴苯(700 μL)中的搅拌的混悬液中先后加入 4-(3-(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉(按照在实施例 1, 步骤 E 中参考的方法制备)(0.028 g, 0.083 mmol)和 DMAP (0.001 g, 0.008 mmol)。在 150℃下搅拌反应混合物 12 小时, 然后在室温下搅拌另外 9 小时。经硅胶快速柱层析法直接纯化反应混合物, 用 10:1 二氯甲烷/MeOH 洗脱, 得到为浅黄色泡沫状固体的 **158** (0.023 g, 53%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 (br s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.22 (m, 8H), 6.54 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.93 (s, 5H), 3.59 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.98 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 579 (M+1)。

[00435] **实施例 59** 2-苄基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 **159** 的制备



[00436]步骤 A: 5-溴-2-氯嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在 EP 1506967 中描述的方法, 自 5-溴-2,4-二氯嘧啶(10.00 g, 43.88 mmol)制备。得到为浅黄色固体的要求的产物(4.59 g, 50%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H)。LRMS (ESI neg) m/e 207, 209 (M-, Br 模式)。

[00437]步骤 B: 5-溴-2-氯-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 向 5-溴-2-

氯嘧啶-4(3H)-酮(1.00 g, 4.78 mmol)在 DME (12 mL)/DMF (3 mL)中于 N_2 和 $0^\circ C$ 下的溶液中加入 LiH (0.044 g, 5.25 mmol)并在室温下搅拌反应物 15 分钟。然后加入碘甲烷(0.589 ml, 9.45 mmol)并在室温下搅拌反应物 30 分钟, 然后于 $60^\circ C$ 下搅拌反应物 1.5 小时。用 H_2O 猝灭反应混合物, 然后在 EtOAc 与饱和 NaCl 水溶液之间分配。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到粗品黄色的油。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 25:1 二氯甲烷/EtOAc 洗脱。得到为黄色结晶固体的要求的产物(0.764 g, 72%)。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 3.59 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 223, 225 (M^+ , Br 模式)。

[00438]步骤 C: 2-苄基-5-溴-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 用 N_2 搅动 5-溴-2-氯-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.100 g, 0.448 mmol)和 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.016 g, 0.022 mmol)在 THF (4 mL)中的溶液。加入苄基溴化锌(II)(0.904 ml, 0.452 mmol; 0.5 M 在 THF 中的溶液)并在回流下搅拌反应混合物 30 分钟。使反应混合物冷却至室温, 然后在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到粗品黄色树脂。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 20:1 二氯甲烷/EtOAc 洗脱。得到为无色树脂的要求的产物(0.067 g, 54%)。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 279, 281 (M^+ , Br 模式)。

[00439]步骤 D: 2-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 56 的步骤 D 中描述的方法, 自 2-苄基-5-溴-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.067 g, 0.240 mmol)制备。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 10:1 二氯甲烷/EtOAc 洗脱。得到为灰白色固体的要求的产物(0.082 g, 85%)。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.15 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.48 (s,

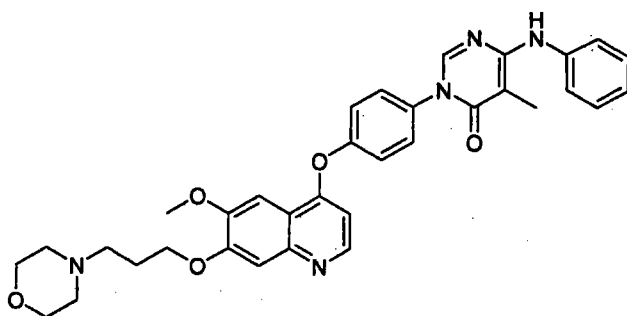
3H)。LRMS (APCI pos) m/e 401 (M+1)。

[00440]步骤 E: 2-苄基-5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 56 的步骤 E 中描述的方法, 自 2-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.082 g, 0.20 mmol)制备。得到为浅黄色泡沫状固体的要求的产物(0.064 g, 100%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 3H), 6.97 (dd, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.47 (s, 3H)。

LRMS (ESI pos) m/e 311 (M+1)。

[00441]步骤 F: 2-苄基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 58 的步骤 C 中描述的方法, 自 2-苄基-5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.025 g, 0.081 mmol)、4-(3-(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉(0.030 g, 0.089 mmol)和催化 DMAP 制备, 得到为黄色固体的 **159** (0.006 g, 12%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.52 (dd, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.99 (m, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 611 (M+1)。

[00442] **实施例 60** 3-(4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮 **160** 的制备



[00443]步骤 A: 4-氯-6-甲氧基-5-甲基嘧啶的制备: 向 4,6-二氯-5-甲基嘧啶(1.00 g, 6.13 mmol)在 MeOH (50 mL)中于 0℃下的溶液中分批加入固体甲醇钠(0.348 g, 6.44 mmol)。使反应混合物温热至室温并

在室温下搅拌 4 小时，然后在 50℃下搅拌 12 小时。加入另外的甲醇钠(0.348 g, 6.44 mmol)并在 50℃下搅拌反应混合物 4 小时。加入另外的甲醇钠(0.348 g, 6.44 mmol, 3 当量总计)并在 50℃下搅拌反应混合物 20 分钟，此时 HPLC 显示反应完成。浓缩反应混合物，然后在 EtOAc 和饱和 NH₄Cl 水溶液之间分配。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层，过滤并浓缩，得到为无色油的要求的产物(0.829 g, 85%)，其无须进一步纯化即可使用。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 4.02 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 159 (M+1)。

[00444]步骤 B: 5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 向密封管中加入 4-氯-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(0.973 g, 6.14 mmol)和苯胺(1.679 ml, 18.41 mmol)在 n-BuOH (10 mL)中的混合物。在回流下搅拌反应混合物 5 天，然后在室温下搅拌 5 天。冷却后，反应混合物为紫红色混悬液。过滤生成的固体并用 Et₂O 洗涤，收集并真空干燥。浓缩滤液，真空干燥并用二氯甲烷/Et₂O 重复研磨方法。合并固体，得到为淡紫色固体的要求的产物(0.611 g, 49%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 1.91 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 202 (M+1)。

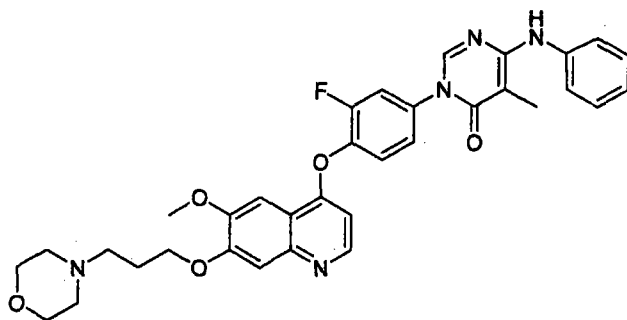
[00445]步骤 C: 3-(4-(苄氧基)苯基)-5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 向 5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.025 g, 0.124 mmol)和 1-(苄氧基)-4-碘代苯(0.046 g, 0.149 mmol)在二噁烷(500 μL)和 DMF (~4 滴)中的混合物中加入碘化铜(I)(0.005 g, 0.024 mmol)、(1S,2S)-环己烷-1,2-二胺(0.006 ml, 0.050 mmol)和 K₃PO₄ (0.053 g, 0.248 mmol)。用 N₂ 冲洗混合物并在 110℃下搅拌 5 小时，此时 LC-MS 显示形成一些要求的产物以及自配体与 1-(苄氧基)-4-碘代苯偶合形成的 (1S,2S)-N1-(4-(苄氧基)苯基)环己烷-1,2-二胺。因为反应已经自配体受到阻碍并且 1-(苄氧基)-4-碘代苯已经消耗，加入第二配体 N1,N2-二甲

基乙-1,2-二胺(0.0132 ml, 0.124 mmol)和另外的 1-(苄氧基)-4-碘代苯(0.020 g, 0.065 mmol)。然后在 110℃ 下搅拌反应混合物另外 16 小时。在 EtOAc 和饱和 NaCl 水溶液之间分配反应混合物。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 10:1 二氯甲烷/EtOAc 洗脱。得到为白色泡沫状固体的要求的产物(0.030 g, 63%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 6H), 7.37-7.25 (m, 5H), 7.11 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 1.98 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 384 (M+1)。

[00446]步骤 D: 3-(4-羟基苯基)-5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 56 的步骤 E 中描述的方法, 自 3-(4-(苄氧基)苯基)-5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.029 g, 0.074 mmol)制备。得到为白色固体的要求的产物(0.020 g, 89%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 1.98 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 294 (M+1)。

[00447]步骤 E: 3-(4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 58 的步骤 C 中描述的方法, 自 3-(4-羟基苯基)-5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.019 g, 0.063 mmol)、4-(3-(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉(0.023 g, 0.069 mmol)和催化 DMAP 制备, 得到为淡黄色泡沫状固体的 **160** (0.026 g, 69%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.29 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (m, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 594 (M+1)。

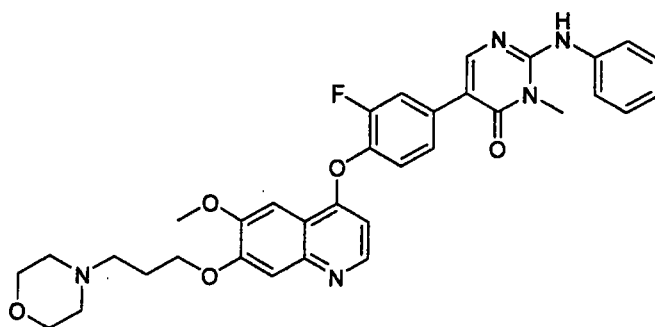
[00448] **实施例 61** 3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮 **161** 的制备



[00449]步骤 A: 3-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 向 5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.100 g, 0.497 mmol; 得自实施例 XX, 步骤 B)和 4-溴-2-氟苯酚(0.0765 ml, 0.745 mmol)在二噁烷(2 mL)和 DMF (~12 滴)中的混合物中加入碘化铜(I)(0.019 g, 0.099 mmol)、N1,N2-二甲基乙-1,2-二胺(0.0214 ml, 0.199 mmol)和 K_3PO_4 (0.211 g, 0.994 mmol)。用 N_2 冲洗混合物并在 110℃ 下搅拌 16 小时。在 EtOAc 和饱和 NaCl 水溶液之间分配反应混合物。分离这些相并用 EtOAc (2x)再次提取水相。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 20:1 二氯甲烷/EtOAc 洗脱。得到为棕色固体的要求的产物(0.069 g, 45%)。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.22 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.07-6.97 (m, 3H), 1.98 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 312 (M+1)。

[00450]步骤 B: 3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 58 的步骤 C 中描述的方法, 自 3-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基-6-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.025 g, 0.0803 mmol)、4-(3-(4-氟-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉(0.0298 g, 0.0883 mmol)和催化 DMAP 制备, 得到为淡黄色泡沫状固体的 **161** (0.035 g, 71%)。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.54 (d, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 612 (M+1)。

[00451]实施例 62 5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮 162 的制备



[00452]步骤 A: 4-甲氧基-N-苯基嘧啶-2-胺的制备: 向密封管中加入在 2-丙醇(5 mL)中的 2-氯-4-甲氧基嘧啶(1.00 g, 6.92 mmol)。加入苯胺(0.757 ml, 8.30 mmol)和 DIEA (1.45 ml, 8.30 mmol)并在 100℃下加热反应混合物直到经 HPLC 检测反应完成。使反应混合物冷却至室温。过滤生成的浓稠混悬液, 用乙醇洗涤, 收集并真空干燥, 得到为白色固体的要求的产物(0.164 g)。浓缩滤液, 然后在 EtOAc 和饱和 NaCl 水溶液之间分配。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥 (Na₂SO₄)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到黄色固体。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 25:1 二氯甲烷/EtOAc 洗脱。得到为白色固体的要求的产物(0.548 g), 将其与过滤的产物合并, 得到总计 0.712 g (51%)要求的产物。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.27 (t, 2H), 6.94 (t, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.91 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 202 (M+1)。

[00453]步骤 B: 2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 向 4-甲氧基-N-苯基嘧啶-2-胺(0.632 g, 3.14 mmol)在乙酸(20 mL)中的溶液中加入 HBr (2.132 ml, 18.84 mmol; 48 wt %在 H₂O 中)。在 90-95℃下加热反应混合物 3 小时。使反应混合物冷却至室温并用 H₂O 稀释。用 6 M NaOH 水溶液将反应混合物的 pH 调节至 5-6, 导致形成固体沉淀。过滤固体, 用 H₂O 洗涤, 收集并真空干燥, 得到为白色固体的要求的产物(0.553 g, 94%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.31 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 5.81

(s, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 188 (M+1)。

[00454]步骤 C: 3-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 向 2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.250 g, 1.34 mmol)在 DMF (10 mL)中的溶液中加入 LiH (0.012 g, 1.47 mmol)。搅拌反应混合物 25 分钟, 然后加入碘甲烷(0.166 ml, 2.67 mmol)。在室温下搅拌反应物 18 小时。用 H₂O 猝灭反应混合物, 然后在 EtOAc 和饱和 NaCl 水溶液之间分配。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到粗品黄色的油。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 30:1 二氯甲烷/甲醇洗脱。得到为白色结晶固体的要求的产物(0.166 g, 62%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.01 (d, 1H), 3.58 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 202 (M+1)。

[00455]步骤 D: 5-溴-3-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 向 3-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.104 g, 0.517 mmol)在 CHCl₃ (5 mL)/MeOH (1 mL)中于 0°C 下的溶液中加入溴(0.027 ml, 0.517 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 30 分钟, 然后用 10%亚硫酸氢钠水溶液猝灭。在 EtOAc 和 H₂O 之间分配反应混合物。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到为白色固体的要求的产物(0.145 g; 100%), 其无须进一步纯化即可使用。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.14 (t, 1H), 3.53 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 280, 282 (M+1, Br 模式)。

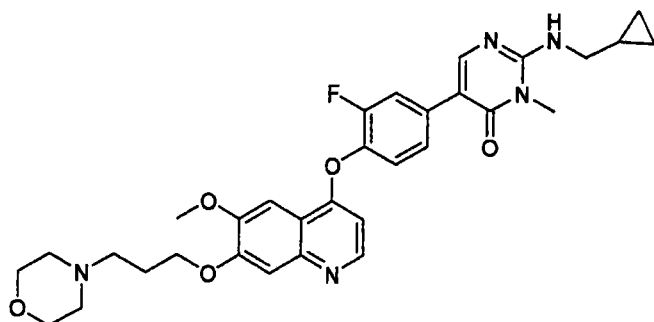
[00456]步骤 E: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将 5-溴-3-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.145 g, 0.518 mmol)、4-(苄氧基)-3-氟苯基硼酸(0.153 g, 0.621 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.030 g, 0.026 mmol)和氯化锂(0.110 g, 2.59 mmol)在二噁烷(1.5 mL)和 2 M Na₂CO₃ 水溶液(1.5 mL)中的混悬液在 100°C 下搅拌 20 分钟。使反应混合物冷却至室温, 然后在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。分离这些相

并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到粗品黑色固体。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 10:1 二氯甲烷/EtOAc 洗脱。得到为灰色蜡状固体的要求的产物(0.133 g, 64%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.55-7.31 (m, 10H), 7.22 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.55 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 402 ($M+1$)。

[00457]步骤 F: 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.133 g, 0.331 mmol)在 TFA (1.5 mL)中的溶液于 40°C 下搅拌 3.5 小时。浓缩反应混合物至干, 然后经硅胶快速柱层析法纯化, 用 20:1 二氯甲烷/MeOH 洗脱。得到为泡沫状白色固体的要求的产物(0.103 g, 100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.37 (t, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 3.54 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 312 ($M+1$)。

[00458]步骤 G: 5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 58 的步骤 C 中描述的方法, 自 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.025 g, 0.0803 mmol)、4-(3-(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉(0.0298 g, 0.0883 mmol)和催化 DMAP 制备, 得到为淡黄色泡沫状固体的 **162** (0.029 g, 59%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (br s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.16 (t, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 7H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.99 (m, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 612 ($M+1$)。

[00459]实施例 63 2-(环丙基甲基氨基)-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 **163** 的制备



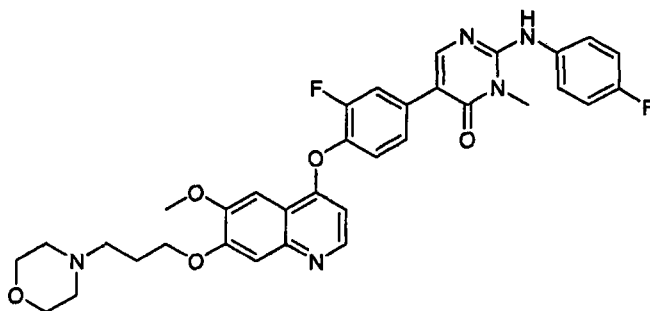
[00460]步骤 A: 5-溴-2-(环丙基甲基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将 5-溴-2-氯-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.100 g, 0.45 mmol; 得自实施例 59, 步骤 B)、环丙基甲胺(0.051 ml, 0.58 mmol)和 NaHCO_3 (0.150 g, 1.79 mmol)在 *n*-BuOH (3 mL)中的混合物于 60℃下搅拌 1 小时。使反应混合物冷却至室温, 然后用 EtOAc 稀释。用 H_2O 和饱和 NaCl 水溶液洗涤 EtOAc 层。用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na_2SO_4)合并的 EtOAc 层, 过滤并浓缩, 得到为淡黄色固体的要求的产物(0.114 g, 98%), 其无须进一步纯化即可使用。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 1.12 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.24 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) *m/e* 258, 260 (M^+ , Br 模式)。

[00461]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-2-(环丙基甲基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将 5-溴-2-(环丙基甲基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.112 g, 0.434 mmol)、4-(苄氧基)-3-氟苯基硼酸(0.128 g, 0.521 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.025 g, 0.022 mmol)和氯化锂(0.092 g, 2.17 mmol)在二噁烷(1.5 mL)和 2 M Na_2CO_3 水溶液(1.5 mL)中的混悬液于 100℃下搅拌 30 分钟。使反应混合物冷却至室温, 然后在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到粗品黑色固体。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 10:1 二氯甲烷/EtOAc 洗脱。得到为泡沫状灰白色固体的要求的产物(0.128 g, 78%)。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.49-7.31 (m, 7H), 7.19 (t, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.44 (m, 2H), 0.25 (m, 1H)。LRMS (APCI pos) *m/e* 380 ($\text{M}+1$)。

[00462]步骤 C: 2-(环丙基甲基氨基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 将 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-2-(环丙基甲基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.128 g, 0.337 mmol)在 TFA (2 mL)中的溶液于 40℃下搅拌 2 小时 45 分钟。浓缩反应混合物至干, 然后硅胶快速柱层析法纯化, 用 20:1 二氯甲烷/MeOH 洗脱。得到为无色玻璃状固体的要求的产物(0.080 g, 82%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.44 (m, 2H), 0.26 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 290 (M+1)。

[00463]步骤 D: 2-(环丙基甲基氨基)-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 58 的步骤 C 中描述的方法, 自 2-(环丙基甲基氨基)-5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.025 g, 0.0864 mmol)、4-(3-(4-氟-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉(0.0320 g, 0.0951 mmol)和催化 DMAP 制备, 得到为淡黄色固体的 **163** (0.030, 60%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.48 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.46 (m, 2H), 0.28 (m, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 590 (M+1)。

[00464]实施例 64 5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 **164** 的制备



[00465]步骤 A: 5-溴-2-(4-氟苯基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制

备: 按照在实施例 63 的步骤 A 中描述的方法, 自 5-溴-2-氯-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.100 g, 0.45 mmol; 得自实施例 59, 步骤 B)制备, 4-氟苯胺替代环丙基甲胺。得到为淡黄色固体的要求的产物(0.132, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 3.51 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 298, 300 (M^+ , Br 模式)。

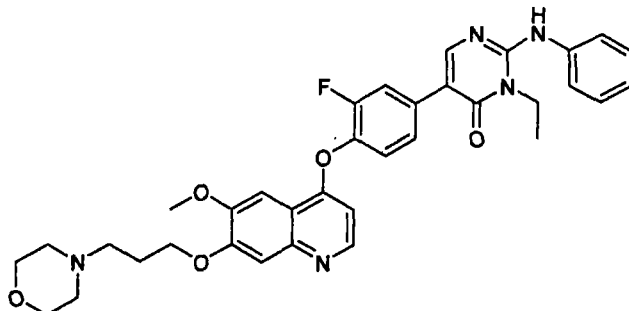
[00466]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 B 中描述的方法, 自 5-溴-2-(4-氟苯基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.130 g, 0.436 mmol)制备。得到为灰/白色固体的要求的产物(0.139 g, 76%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 3.53 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 420 ($\text{M}+1$)。

[00467]步骤 C: 5-(3-氟-4-羟基苯基)-2-(4-氟苯基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 C 中描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.139 g, 0.331 mmol)制备。得到为白色固体的要求的产物(0.089 g, 82%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 3.53 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 330 ($\text{M}+1$)。

[00468]步骤 D: 5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 58 的步骤 C 中描述的方法, 自 5-(3-氟-4-羟基苯基)-2-(4-氟苯基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.025 g, 0.0759 mmol)、4-(3-(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉(0.0281 g, 0.0835 mmol)和催化 DMAP 制备, 得到为淡黄色固体的 **164** (0.026, 54%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (br s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.44 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.49 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.47 (m,

2H), 2.39 (m, 4H), 1.98 (m, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 630 (M+1)。

[00469]实施例 65 3-乙基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮 165 的制备



[00470]步骤 A: 5-溴-2-氯-3-乙基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 59 的步骤 B 中描述的方法, 自 5-溴-2-氯嘧啶-4(3H)-酮(1.00 g, 4.775 mmol; 得自实施例 59, 步骤 A)制备, 用碘乙烷替代碘甲烷。得到为黄色结晶蜡状固体的要求的产物(0.411 g, 36%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 4.16 (q, 3H), 1.25 (t, 4H)。LRMS (ESI pos) m/e 237, 239 (M⁺, Br 模式)。

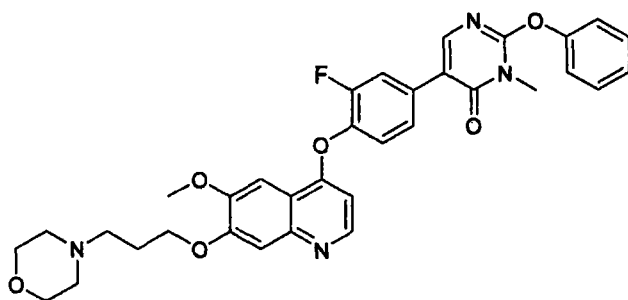
[00471]步骤 B: 5-溴-3-乙基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 A 中描述的方法, 自 5-溴-2-氯-3-乙基嘧啶-4(3H)-酮(0.075 g, 0.316 mmol)制备, 用苯胺替代环丙基甲胺。得到为黄色固体的要求的产物(0.091 g, 98%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.19 (q, 2H), 1.23 (t, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 294, 296 (M⁺, Br 模式)。

[00472]步骤 C: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-乙基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 B 中描述的方法, 自 5-溴-3-乙基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.086 g, 0.292 mmol)制备。得到为白色泡沫状固体的要求的产物(0.073 g, 60%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.52-7.31 (m, 9H), 7.21 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 416 (M+1)

[00473]步骤 D: 3-乙基-5-(3-氟-4-羟基苯基)-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 C 中描述的方法, 自 5-(4-(苯氧基)-3-氟苯基)-3-乙基-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.072 g, 0.17 mmol)制备。得到为白色固体的要求的产物(0.056 g, 100%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.92 (dd, 1H), 4.22 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 326 (M+1)。

[00474]步骤 E: 3-乙基-5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 58 的步骤 C 中描述的方法, 自 3-乙基-5-(3-氟-4-羟基苯基)-2-(苯基氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.025 g, 0.0768 mmol)、4-(3-(4-氟-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉(0.0285 g, 0.0845 mmol)和催化 DMAP 制备, 得到为淡黄色固体的 **165** (0.016, 33%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (br s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55-7.35 (m, 7H), 7.19 (m, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.30-4.18 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (t, 4H), 2.49 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.29 (t, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 626 (M+1)。

[00475]实施例 66 5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-甲基-2-苯氧基嘧啶-4(3H)-酮 **166** 的制备



[00476]步骤 A: 5-溴-3-甲基-2-苯氧基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 A 中描述的方法, 自 5-溴-2-氯-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.075 g, 0.336 mmol; 得自实施例 59, 步骤 B)制备, 用苯酚替代环丙基甲胺。得到为白色固体的要求的产物(0.058 g, 62%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H),

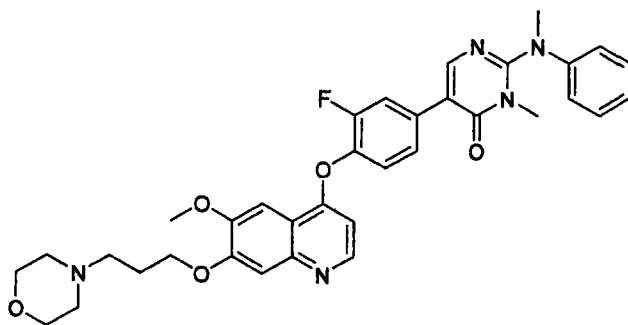
3.54 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 281, 283 (M⁺, Br 模式)。

[00477]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-甲基-2-苯氧基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 B 中描述的方法, 自 5-溴-3-甲基-2-苯氧基嘧啶-4(3H)-酮(0.056 g, 0.199 mmol)制备。得到为白/灰色固体的要求的产物(0.079 g, 99%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.51-7.29 (m, 11H), 7.26 (t, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.57 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 403 (M+1)。

[00478]步骤 C: 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-2-苯氧基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 C 中描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-甲基-2-苯氧基嘧啶-4(3H)-酮(0.078 g, 0.19 mmol)制备。得到为淡黄色泡沫状固体的要求的产物(0.065g, 82%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.35-7.26 (m, 4H), 6.95 (dd, 1H), 3.56 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 313 (M+1)。

[00479]步骤 D: 5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-甲基-2-苯氧基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 58 的步骤 C 中描述的方法, 自 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-2-苯氧基嘧啶-4(3H)-酮(0.029 g, 0.086 mmol)、4-(3-(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉(0.0247 g, 0.0733 mmol)和催化 DMAP 制备, 得到为黄色泡沫状固体的 **166** (0.030, 66%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 6.51 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.98 (m, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 613 (M+1)。

[00480] **实施例 67** 5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-甲基-2-(甲基(苯基)氨基)嘧啶-4(3H)-酮 **167** 的制备



[00481]步骤 A: 5-溴-3-甲基-2-(甲基(苯基)氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 A 中描述的方法, 自 5-溴-2-氯-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.100 g, 0.448 mmol; 得自实施例 59, 步骤 B)制备, 用 N-甲基苯胺替代环丙基甲胺。得到为白色固体的要求的产物(0.085 g, 65%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.92 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 294, 296 (M⁺, Br 模式)。

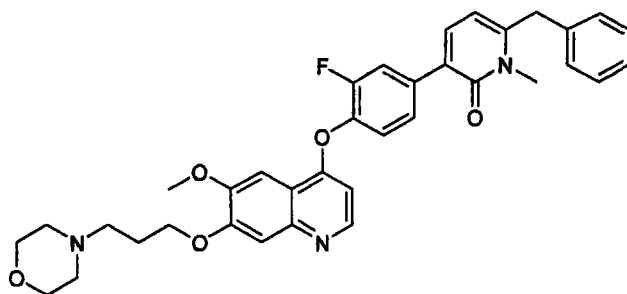
[00482]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-甲基-2-(甲基(苯基)氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 B 中描述的方法, 自 5-溴-3-甲基-2-(甲基(苯基)氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.083 g, 0.282 mmol)制备。得到为淡黄色固体的要求的产物(0.109 g, 93%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.53-7.32 (m, 8H), 7.27 (t, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 416 (M+1)。

[00483]步骤 C: 5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-2-(甲基(苯基)氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 C 中描述的方法, 自 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-甲基-2-(甲基(苯基)氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.109 g, 0.262 mmol)制备。得到为淡黄色泡沫状固体的要求的产物(0.082g, 71%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 326 (M+1)。

[00484]步骤 D: 5-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-甲基-2-(甲基(苯基)氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备: 按照在

实施例58的步骤C中描述的方法,自5-(3-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-2-(甲基(苯基)氨基)嘧啶-4(3H)-酮(0.025 g, 0.078 mmol)、4-(3-(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉(0.025 g, 0.074 mmol)和催化 DMAP 制备,得到为淡黄色泡沫状固体的 **167** (0.021, 45%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.50 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.18-7.33 (m, 2H), 6.51 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.99 (m, 2H)。 LRMS (APCI pos) m/e 626 (M+1)。

[00485] 实施例 68 6-苄基-3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 **168** 的制备



[00486] 步骤 A: 6-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备: 向 6-氯吡啶-2-醇(10.00 g, 77.19 mmol)在丙酮(350 mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (37.34 g, 270.2 mmol)和碘甲烷(17.37 mL, 270.2 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时, 然后在回流下搅拌 16 小时。使反应混合物冷却至室温, 滤除 K_2CO_3 并用丙酮洗涤。然后浓缩滤液并在 H_2O 和 CH_2Cl_2 之间分配残余物。分离这些相并用 CH_2Cl_2 (1x)再次提取水相。干燥(Na_2SO_4)合并的 CH_2Cl_2 层, 过滤并浓缩, 得到黄色的油。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 洗脱。得到为白色固体的要求的产物(7.38 g, 67%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (dd, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.30 (m, 1H), 3.69 (s, 3H)。 LRMS (ESI pos) m/e 144 (M+1)。

[00487] 步骤 B: 6-苄基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备: 将 N_2 喷射到 6-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.200 g, 1.39 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.049

g, 0.070 mmol)在 THF (8 mL)中的混合物中。加入苄基溴化锌(II)(3.06 ml, 1.53 mmol; 0.5 M 溶液在 THF 中)并在回流下搅拌反应混合物 1 小时, 然后在室温下搅拌 16 小时。在 H₂O 和 EtOAc 之间分配反应混合物。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na₂SO₄)合并的 EtOAc 层, 过滤并浓缩, 得到黄色的油。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 20:1 CH₂Cl₂/MeOH 洗脱。得到为黄色油的要求的产物(0.144 g, 52%), 其在真空下结晶为蜡状固体。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.31 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.53 (dd, 1H), 5.99 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.43 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 200 (M+1)。

[00488]步骤 C: 6-苄基-3-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备: 向 6-苄基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.144 g, 0.723 mmol)在 CHCl₃ (5 mL)中的溶液中加入 Br₂ (0.037 ml, 0.72 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 2 小时, 然后用 10%亚硫酸氢钠溶液猝灭。在 EtOAc 和 H₂O 之间分配反应混合物。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到黄色的油。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 20:1 CH₂Cl₂/EtOAc 洗脱。得到为黄色树胶的要求的产物(0.087 g, 43%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.31 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 278, 280 (M+, Br 模式)。

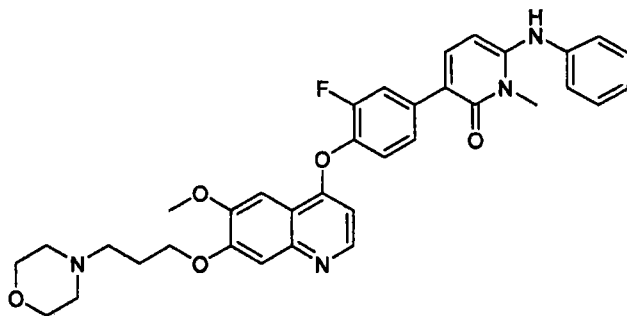
[00489]步骤 D: 6-苄基-3-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 B 中描述的方法, 自 6-苄基-3-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.087 g, 0.313 mmol)制备。得到为黄色树胶的要求的产物(0.071 g, 57%), 其在真空下结晶为蜡状固体。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (dd, 1H), 7.48-7.27 (m, 10H), 7.17 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.49 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 400 (M+1)。

[00490]步骤 E: 6-苄基-3-(3-氟-4-羟基苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 C 中描述的方法, 自 6-苄基-3-(4-(苄

氧基)-3-氟苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.071 g, 0.18 mmol)制备。得到为淡黄色泡沫状固体的要求的产物(0.047 g, 85%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.42 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 310 (M+1)。

[00491]步骤 F: 6-苄基-3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照在实施例 58 的步骤 C 中描述的方法, 自 6-苄基-3-(3-氟-4-羟基苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.027 g, 0.087 mmol)、4-(3-(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉(0.032 g, 0.096 mmol)和催化 DMAP 制备, 得到为淡黄色泡沫状固体的 **168** (0.037, 70%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 3H), 6.50 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.98 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 610 (M+1)。

[00492]实施例 69 3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-甲基-6-(苯基氨基)吡啶-2(1H)-酮 **169** 的制备



[00493]步骤 A: 3-溴-6-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备: 向 6-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.500 g, 3.48 mmol; 得自实施例 68, 步骤 A)在 DMF (15 mL)中的溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺(0.620 g, 3.48 mmol)。在室温下搅拌反应物 2 小时, 然后用 10%亚硫酸氢钠溶液猝灭。在 EtOAc 和 H₂O 之间分配反应混合物。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到黄色的油。

经硅胶快速柱层析法纯化粗产物，用 20:1 CH₂Cl₂/EtOAc 洗脱。得到为白色结晶固体的要求的产物(0.424 g, 55%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 3.63 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 222, 224 (M⁺, Br 模式)。也分离到为白色结晶固体的 5-溴-6-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.233 g, 30%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.61 (s, 3H)。

[00494]步骤 B: 3-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-6-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 B 中描述的方法, 自 3-溴-6-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.050 g, 0.225 mmol)制备。得到为淡黄色蜡状结晶固体的要求的产物(0.059 g, 76%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68-7.62 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.64 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 344 (M+1)。

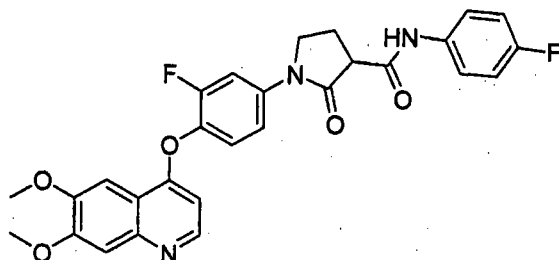
[00495]步骤 C: 3-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-1-甲基-6-(苯基氨基)吡啶-2(1H)-酮的制备: 向苯胺(0.018 ml, 0.203 mmol)在 THF (1 mL)中的-78℃溶液中滴加 LiHMDS (0.203 ml, 0.203 mmol; 1 M 溶液在己烷中)。在加入完成后, 于-78℃下搅拌反应混合物 30 分钟。然后作为在 THF (1 mL)中的溶液滴加 3-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-6-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.058 g, 0.169 mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物并缓慢温热至室温, 搅拌 16 小时。用 H₂O 猝灭反应混合物, 然后在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。分离这些相并用 EtOAc (1x)再次提取水相。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到粗产物。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 20:1 CH₂Cl₂/EtOAc 洗脱, 得到要求的产物。

[00496]步骤 D: 3-(3-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-6-(苯基氨基)吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照在实施例 63 的步骤 C 中描述的方法, 自 3-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-1-甲基-6-(苯基氨基)吡啶-2(1H)-酮制备标题化合物。

[00497]步骤 E: 3-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-甲基-6-(苯基氨基)吡啶-2(1H)-酮的制备: 按照在实施例 58 的步骤 C 中描述的方法, 自 3-(3-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-6-(苯基

氨基)吡啶-2(1H)-酮、4-(3-(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉和催化 DMAP 制备化合物 169。

[00498] 实施例 70 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 170 的制备



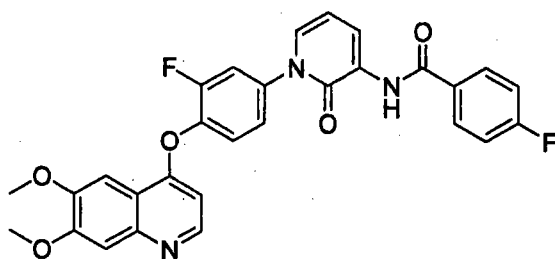
[00499] 步骤 A: 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-羧酸乙酯的制备: 将 4-(4-溴-2-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(0.172 g, 0.19 mmol, 实施例 34)、2-氧代吡咯烷-3-羧酸乙酯(0.025 g, 0.16 mmol)、(1R,2R)-环己烷-1,2-二胺(0.011 g, 0.60 mmol), CuI (0.009 g, 0.30 mmol)和 K_3PO_4 (0.068 g, 0.32 mmol)的混合物置于含有二噁烷(4 mL)的密封小瓶中。然后用氮气冲洗反应混合物, 加帽并置于 110℃ 下的油浴中并搅拌 20 小时。使反应物冷却至室温后, 通过用含 EtOAc 的 C 盐垫过滤混合物。在蒸发溶剂后, 经硅胶快速柱层析法(在 CH_2Cl_2 中的 1.5% EtOAc)纯化粗品, 得到 7.7 mg (11%)要求的产物。LRMS (ESI pos) m/e 455.2 (M+1)。

[00500] 步骤 B: 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-羧酸的制备: 将 LiOH (0.034 mL, 0.034 mmol, 1.0 M 在 H_2O 中)加入到 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-羧酸乙酯在 2 mL (4:1 比例的 THF:MeOH)中于室温下的溶液中并搅拌 1 小时。用 1 N HCl 水溶液将反应混合物酸化至 pH 1 并用水(5 mL)处理, 用 EtOAc 提取, 用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩, 得到 5.0 mg (69%)要求的产物。

[00501] 步骤 C: 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺的制备: 将 EDCI (6.7 mg, 0.035 mmol)

加入到 1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-羧酸(5.0 mg, 0.012 mmol)和 HOBt (4.8 mg, 0.035 mmol)在 DMF (2 mL)中的混合物中并在室温下搅拌 30 分钟。然后先后加入 4-氟苯胺(2.6 mg, 0.023 mmol)和 Et₃N (0.005 mL, 0.035 mmol)。在搅拌 3 天后, 用 EtOAc 稀释反应混合物并用饱和 NH₄Cl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。经 MgSO₄ 干燥有机层并减压浓缩, 得到粗品物料, 将其经硅胶快速柱层析法(在 CH₂Cl₂ 中的 1% MeOH)纯化, 得到 0.9 mg (15%)的 170。 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.02 (s, 6H), 3.99 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.51 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -120.6, -129.8。 LRMS (ESI pos) m/e 520 (M+1)。

[00502] 实施例 71 N-(1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-4-氟苯甲酰胺 171 的制备

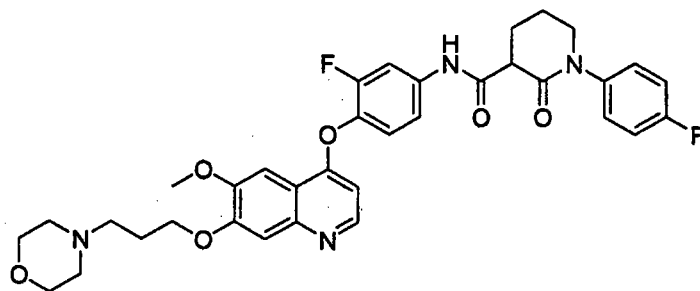


[00503] 步骤 A: 4-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)苯甲酰胺的制备: 将 EDCI (0.52 g, 2.70 mmol)加入到 4-氟苯甲酸(0.25 g, 1.80 mmol)和 HOBt (0.37 g, 2.70 mmol)在 DMF (5 mL)中的混合物中并在室温下搅拌 30 分钟。先后加入 3-氨基吡啶-2(1H)-酮(0.10 g, 0.91 mmol)和 Et₃N (0.38 mL, 2.70 mmol)。在搅拌 17 小时后, 用 EtOAc 稀释反应混合物并用饱和 NH₄Cl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。经 MgSO₄ 干燥有机层并减压浓缩, 得到粗品物料, 将其经硅胶快速柱层析法(在 CH₂Cl₂ 中的 1% MeOH)纯化, 得到 0.11 g (52%)要求的产物。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.62 (br. s, 1H), 9.03 (br. s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.11 (dd, 1H), 6.41 (t, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz,

CD₃OD) δ -107.4。LRMS (ESI pos) m/e 233 (M+1)。

[00504]步骤 B: N-(1-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-4-氟苯甲酰胺的制备: 将 4-(4-溴-2-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(60 mg, 0.158 mmol, 实施例 34)、4-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)苯甲酰胺(35 mg, 0.151 mmol)、(1R,2R)-环己烷-1,2-二胺(6.9 mg, 0.060 mmol)、CuI (5.7 mg, 0.030 mmol)和 K₃PO₄ (64 mg, 0.30 mmol)的混合物置于含有二噁烷(3 mL)的密封小瓶中。然后用氮气冲洗反应混合物, 加帽并置于 110°C 下的油浴中并搅拌 17 小时。在使反应物冷却至室温后, 通过用含 EtOAc 的 C 盐垫过滤混合物。在蒸发溶剂后, 经硅胶快速柱层析法(在 CH₂Cl₂ 中的 1% MeOH, 然后为 100% Et₂O-3:1 Et₂O:EtOAc)纯化粗品, 得到 14.2 mg (18%)的 **171**。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.21 (br. s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.47 (t, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.07 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -107.1, -125.8。LRMS (ESI pos) m/e 530 (M+1)。

[00505] **实施例 72** N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代吡啶-3-甲酰胺 **172** 的制备



[00506]步骤 A: 1-(4-氟苯基)-2-氧代吡啶-3-羧酸乙酯的制备: 将 1-氟-4-碘苯(1.95 g, 8.76 mmol)、2-氧代吡啶-3-羧酸乙酯(1.0 g, 5.84 mmol)、(1R,2R)-环己烷-1,2-二胺(0.27 g, 2.34 mmol)、CuI (0.22 g, 1.17 mmol)和 K₃PO₄ (2.48 g, 11.68 mmol)的混合物置于含有二噁烷(20 mL)的密封小瓶中。然后用氮气冲洗反应混合物, 加帽并置于 110°C 下的

油浴中搅拌 15 小时。在使反应物冷却至室温后，通过用含 EtOAc 的 C 盐垫过滤混合物。在蒸发溶剂后，经硅胶快速柱层析法 (2:1=CH₂Cl₂:Et₂O) 纯化粗品，得到 1.067 g (69%) 要求的产物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.57 (t, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.31 (t, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.4。LRMS (ESI pos) m/e 266 (M+1)。

[00507]步骤 B: 1-(4-氟苯基)-2-氧代哌啶-3-羧酸的制备: 于室温下，将 LiOH (0.87 mL, 0.87 mmol, 1.0 M 在 H₂O 中) 加入到 1-(4-氟苯基)-2-氧代哌啶-3-羧酸乙酯在 THF (3 mL) 和 MeOH (1 mL) 的混合物中的溶液中反应 1 小时。用 1 N HCl 水溶液 (0.9 mL) 将反应混合物酸化至 pH 1，然后浓缩，得到要求的产物盐。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.31 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.54 (t, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.99 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -117.3。LRMS (ESI neg) m/e 236 (M-1)。

[00508]步骤 C: 7-(苄氧基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉的制备: 于室温和氮气下，向 7-(苄氧基)-6-甲氧基喹啉-4-醇 (按照 WO 2005/030140 的方法制备) (2.81 g, 10 mmol) 在 30 mL 的 1:1 CH₃CN:DMF 中的搅拌的溶液中加入碳酸铯 (6.52 g, 20 mmol)。30 分钟后，加入 1,2-二氟-4-硝基苯 (1.22 mL, 11 mmol)。3 小时后，通过旋转蒸发部分浓缩反应物，然后用 EtOAc 稀释至 60 mL，用盐水/H₂O 混合物洗涤 4 x 50 mL。干燥 (MgSO₄) 有机物，过滤并浓缩为残余物，经硅胶快速柱层析法 (2:3 EtOAc/己烷) 纯化残余物。合并含有产物的流分并浓缩为棕色固体 (1.56 g, 37%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)。

[00509]步骤 D: 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-醇的制备: 在干燥管下，于室温下，搅拌 7-(苄氧基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉 (1.56 g, 3.71 mmol) 在 11 mL 于乙酸中的 33% wt HBr 中的溶

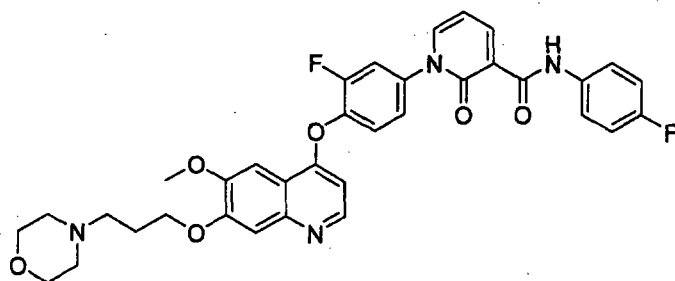
液。4 小时后，用 100 mL Et₂O 稀释反应物并过滤。用 Et₂O 洗涤分离的褐色固体，然后在高真空下干燥，得到 1.45 g (89%) 的 HBr 盐。将该物料作为在 100 mL 4:1 CH₂Cl₂:MeOH 中的混悬液搅拌。加入 100 mL 的 H₂O，然后加入固体 NaHCO₃ 直到 pH=7。加入更多的 MeOH 直到混合物为两相溶液。分离有机物并用 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) 提取水相。干燥(MgSO₄)合并的有机物，过滤并浓缩为黄色固体(1.08 g, 88%)。HBr 盐 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8.60 (d, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.13 (s, 3H)。

[00510]步骤 E: 4-(3-(4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉的制备: 向 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-醇的搅拌的混悬液中: 于室温和氮气下, 向 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉(610 mg, 1.85 mmol) 在 9.2 mL CH₂Cl₂ 中的溶液中先后加入 3-吗啉丙-1-醇(307 μL, 2.22 mmol) 和三苯基膦(775 mg, 2.96 mmol) 并且最后加入 DEAD (465 μL, 2.96 mmol)。在搅拌过夜后, 通过旋转蒸发浓缩反应物为残余物并经硅胶快速柱层析法(9/1 EtOAc/MeOH)直接纯化。合并含有产物的流分并浓缩为黄色固体(650 mg, 77%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.29 (dd, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 2.58 (dd, 2H), 2.49 (br m, 4H), 2.14 (m, 2H)。

[00511]步骤 F: 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺的制备: 在 250 mL Parr 瓶中, 于 75 mL 的 95% EtOH 和 75 mL EtOAc 中形成 4-(3-(4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)丙基)吗啉的溶液。加入 Pearlman's 催化剂(20 wt %, 95 mg, 0.14 g/原子钯) 并将反应物通过真空/氢气冲洗循环三次, 然后维持在 50 磅/平方英寸氢气下并振摇过夜。通过用 95% EtOH 的 GF/F 滤纸过滤反应物并浓缩为黄色泡沫(560 mg, 96%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.49 (br m, 4H), 2.13 (m, 2H)。

[00512]步骤 G: N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代吡啶-3-甲酰胺的制备: 将EDCI (29.6 mg, 0.154 mmol)加入到 1-(4-氟苯基)-2-氧代吡啶-3-羧酸(15.3 mg, 0.064 mmol)和 HOBt (20.9 mg, 0.154 mmol)在 DMF (2 mL)中的混合物中并于室温下搅拌 30 分钟。先后加入 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(11 mg, 0.026 mmol)和 Et₃N (0.022 mL, 0.154 mmol)。在搅拌 17 小时后, 用 EtOAc 稀释反应混合物并用饱和 NH₄Cl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。经 MgSO₄ 干燥有机层并减压浓缩, 得到粗品物料, 将其经硅胶快速柱层析法(7% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中)纯化, 得到 4.9 mg (29%)的 **172**。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.16 (t, 2H), 6.49 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.65-3.78 (m, 7H), 2.64 (t, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.0-2.32 (m, 7H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -117.2。LRMS (ESI pos) m/e 647 (M+1)。

[00513]实施例 73 1-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 **173** 的制备



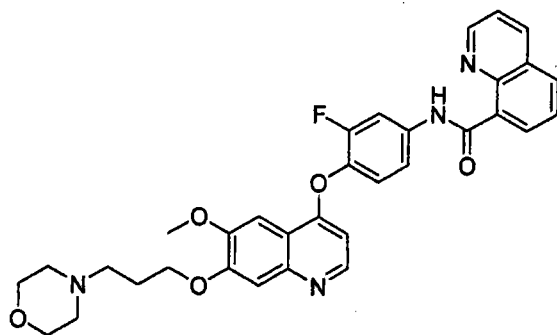
[00514]步骤 A: 1-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备: 于室温下, 向 2-氧代-2H-吡喃-3-羧酸甲酯(9.7 mg, 0.042 mmol)在 THF (2 mL)和 DMF (0.5 mL)的混合物中的溶液中加入 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(按照实施例 72, 步骤 C-F 制备)(18 mg, 0.042 mmol)并搅拌反应混合物 2.5 小时。在室温下, 向通过 Michael 加成形成的苯胺加合物中间体中就地加入 EDCI (13 mg, 0.066 mmol)和 DMAP (0.57 mg, 0.0047 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 5 天。向

反应混合物中加入 1 N NaHCO₃ 水溶液, 用 EtOAc 提取, 经 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到粗品物料, 将其经硅胶快速柱层析法(10% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中)纯化, 得到 3.5 mg (13%)要求的产物。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.57 (t, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 2.74 (t, 2H), 2.64 (m, 4H), 2.17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -129.1。LRMS (ESI pos) m/e 564 (M+1)。

[00515]步骤 B: 1-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸的制备: 将 LiOH (0.012 mL, 0.012 mmol, 1.0 M 在 H₂O 中)加入到 1-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯在 THF (1.5 mL)和 MeOH (0.5 mL)的混合物中于室温下的溶液中反应 6 小时。用 1 N HCl 水溶液(0.012 mL)将反应混合物酸化至 pH 1, 然后浓缩, 得到要求的产物盐。LRMS (ESI pos) m/e 550 (M+1)。

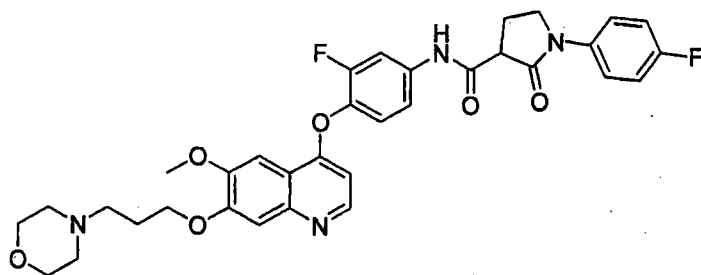
[00516]步骤 C: 1-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备: 将 EDCI (3.6 mg, 0.019 mmol)加入到 1-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸(3.4 mg, 0.0062 mmol)和 HOBt (2.5 mg, 0.019 mmol)在 DMF (0.5 mL)中的混合物中并于室温下搅拌 1 小时。先后加入 4-氟苯胺(2.1 mg, 0.019 mmol)和 Et₃N (1.9 mg, 0.019 mmol)。在搅拌 17 小时后, 用 EtOAc 稀释反应混合物并用饱和 NH₄Cl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。经 MgSO₄ 干燥有机层并减压浓缩, 得到粗品物料, 将其经硅胶快速柱层析法(5% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中)纯化, 得到 0.7 mg (18%)的 173。LRMS (ESI pos) m/e 643 (M+1)。

[00517]实施例 74 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)喹啉-8-甲酰胺 174 的制备



将 EDCI (27 mg, 0.14 mmol) 加入到喹啉-8-羧酸(8.1 mg, 0.047 mmol)和 HOBt (19 mg, 0.14 mmol) 在 DMF (2 mL) 中的混合物中并于室温下搅拌 1 小时。先后加入 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)(10 mg, 0.023 mmol)和 Et₃N (0.020 mL, 0.14 mmol)。在搅拌 17 小时后, 用 EtOAc 稀释反应混合物并用饱和 NH₄Cl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。经 MgSO₄ 干燥有机层并减压浓缩, 得到粗品物料, 将其经硅胶快速柱层析法(5% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中)纯化, 得到 9.6 mg (70%) 的 **174**。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ 9.11 (dd, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.39 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.56 (m, 4H), 2.15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ -129.0。LRMS (ESI pos) m/e 583 (M+1)。

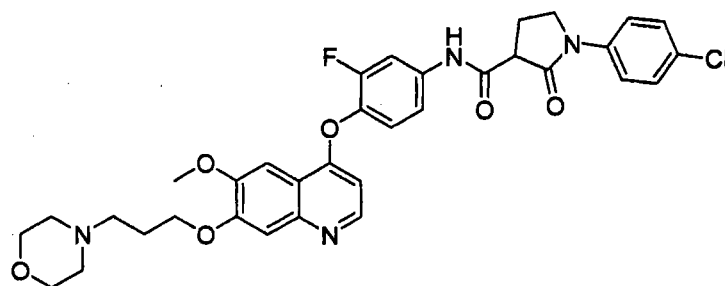
[00519] 实施例 75 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 **175** 的制备



[00520] 将 EDCI (67 mg, 0.35 mmol) 加入到 1-(4-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-羧酸(31 mg, 0.14 mmol)和 HOBt (47 mg, 0.35 mmol) 在 DMF (3 mL) 中的混合物中并于室温下搅拌 30 分钟。先后加入 3-氟-4-(6-甲氧基

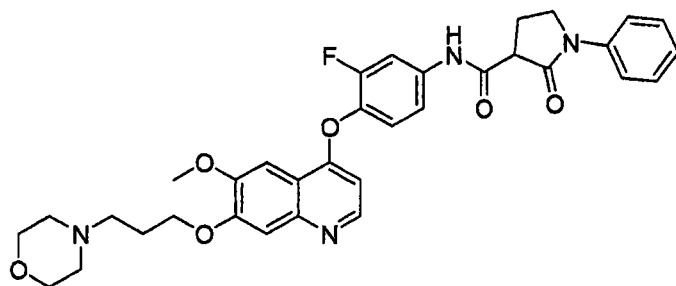
基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)(30 mg, 0.070 mmol)和 Et_3N (0.049 mL, 0.35 mmol)。在搅拌 2 小时后, 用 EtOAc 稀释反应混合物并用饱和 NH_4Cl 水溶液、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。经 MgSO_4 干燥有机层并减压浓缩, 得到粗品物料, 将其经硅胶快速柱层析法(7% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)纯化, 得到 29 mg (65%)的 **175**。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.13 (t, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.72 (m, 5H), 2.71 (m, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -115.9, -127.1。LRMS (ESI pos) m/e 633 (M+1)。

[00521]实施例 76 1-(4-氯苯基)-N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 **176** 的制备



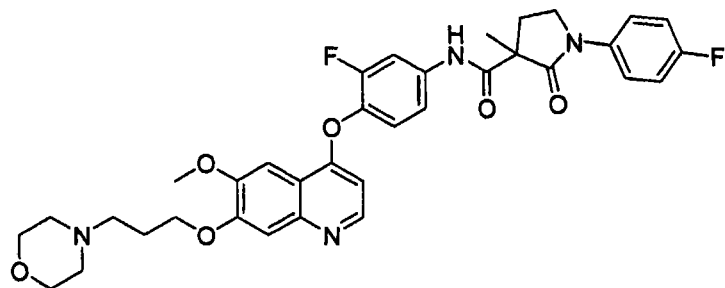
[00522]按照对实施例 75 的方法, 自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)和 1-(4-氯苯基)-2-氧代吡咯烷-3-羧酸制备。经硅胶快速柱层析法(5% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)纯化粗品, 得到 25 mg (55%)的 **176**。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.73 (m, 5H), 2.71 (m, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.13 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -127.0。LRMS (ESI pos) m/e 649, 650 (M+, C1 模式)。

[00523]实施例 77 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代-1-苯基吡咯烷-3-甲酰胺 **177** 的制备



[00524]按照对实施例 75 的方法,自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)和 2-氧代-1-苯基吡咯烷-3-羧酸制备。经硅胶快速柱层析法(7% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中)纯化粗品, 得到 6.5 mg (5%)的 177。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.40 (m, 5H), 7.22 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.0 (m, 5H), 3.72 (t, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.54 (m, 6H), 2.13 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -130.1。LRMS (ESI neg) m/e 613 (M-1)。

[00525] **实施例 78** N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 178 的制备



[00526]步骤 A: 1-(4-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-羧酸甲酯的制备: 在 0℃下, 向 1-(4-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-羧酸(0.20 g, 0.90 mmol)在 Et₂O (6 mL)、MeOH (2 mL)和 THF (2 mL)的混合物中的溶液中加入(重氮基甲基)三甲基硅烷(1.1 mL, 2.0 M)。在室温下搅拌生成的混合物 30 分钟, 用 AcOH 猝灭并用 EtOAc 稀释。用水、NaHCO₃ 溶液(2x)和盐水洗涤有机层, 经 MgSO₄ 干燥并减压浓缩, 得到要求的产物(0.206 g, 98%)。LRMS (ESI pos) m/e 238 (M+1)。

[00527]步骤 B: 1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸甲酯的

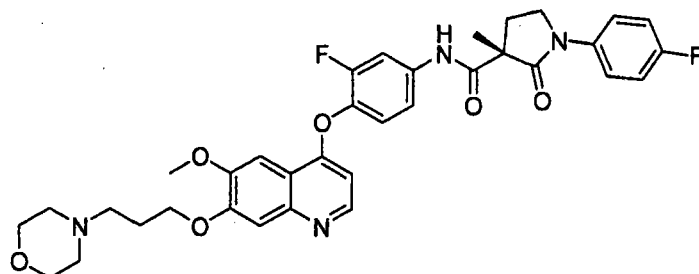
制备: 在 0℃下, 将 LiH (13.8 mg, 1.737 mmol) 加入到 1-(4-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-羧酸甲酯(0.206 g, 0.868 mmol)在 DMF (5 mL)中的溶液中。搅拌 30 分钟后, 向 0℃下的反应混合物中加入碘甲烷(0.16 mL, 2.61 mmol), 然后使反应物温热至室温。搅拌反应混合物 17 小时并于 40℃下加热 3 小时。冷却至室温后, 用 EtOAc 处理混合物, 用冰水猝灭, 用 EtOAc 提取, 用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到粗品物料, 将其经硅胶快速柱层析法(19:1 CH₂Cl₂/EtOAc)纯化, 得到 0.149 g (68%) 要求的产物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.55 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -117.6。LRMS (ESI pos) m/e 252 (M+1)。

[00528]步骤 C: 1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸的制备: 于室温下, 将 LiOH (1.2 mL, 1.19 mmol, 1.0 M 在 H₂O 中)加入到 1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸甲酯(0.149 g, 0.593 mmol)在 THF (4.5 mL)和 MeOH (1.5 mL)的混合物中的溶液中反应 1 小时。用 1 N HCl 水溶液(1.4 mL)酸化反应混合物, 用 EtOAc 提取, 用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到要求的产物(0.13 g, 92%)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.86 (td, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.47 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -119.3。

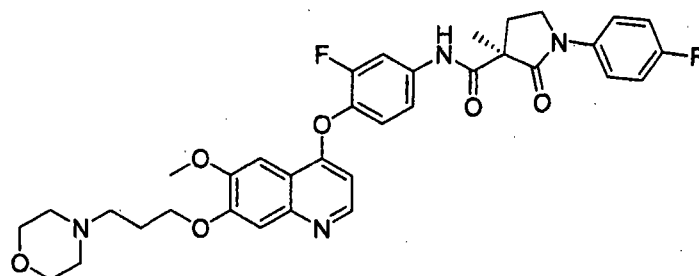
[00529]步骤 D: N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺的制备: 按照对实施例 75 的方法, 自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)和 1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸制备。经硅胶快速柱层析法(5% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中)纯化粗品, 得到 66 mg (62%)为外消旋混合物的 178。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.49 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 3.72 (t, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.54 (m, 4H),

2.19 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.66 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -119.0, -130.1. LRMS (ESI pos) m/e 647 ($M+1$).

[00530] 实施例 79 和 80 (S)-N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 179

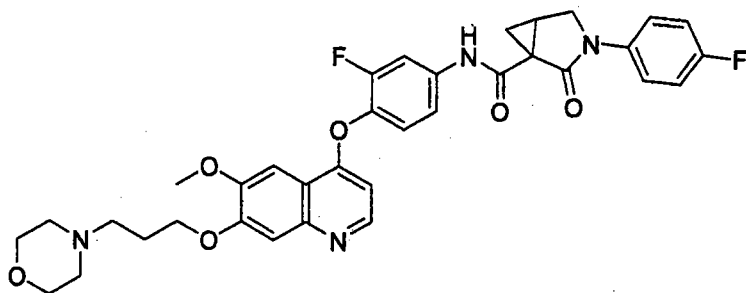


[00531] 和(R)-N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 180 的制备



[00532] 通过采用 Chiralpak IA 250 x 10 mm 柱, 用 40% EtOH 和 60% 己烷洗脱的手性 Prep HPLC (Agilent 1100 MSD prep, Fifi), 自来自 实施例 78 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺的 178 的外消旋混合物分离标题化合物。

[00533] 实施例 81 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺 181 的制备



[00534]步骤 A: N-烯丙基-4-氟苯胺的制备: 于-78℃下, 向对-氟苯胺(1.92 mL, 20 mmol)在 60 mL THF 中的搅拌的溶液中通过注射器滴加 n-BuLi (12.5 mL, 20 mmol, 1.6 M 在己烷中)。30 分钟后, 通过注射器纯净加入烯丙基溴(1.69 mL, 20 mmol)。在-78℃下 2 小时后, 使反应物温热至 0℃, 通过倾入到 50 mL H₂O 中猝灭, 然后经旋转蒸发除去过量的 THF。用 EtOAc 提取残余物料 2 x 50 mL。干燥(MgSO₄)合并的有机物, 过滤并浓缩为粗品油, 将其经硅胶快速柱层析法(5/95 Et₂O/己烷)纯化。合并含有产物的流分并浓缩为橙色的油(1.9 g, 63%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (m, 2H), 6.56 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.74 (br d, 2H), 3.66 (br s, 1H)。

[00535]步骤 B: 3-(烯丙基(4-氟苯基)氨基)-3-氧代丙酸甲酯的制备: 于 0℃ 和氮气下, 向 N-烯丙基-4-氟苯胺(207 mg, 1.37 mmol)在 3 mL CH₂Cl₂ 中的搅拌的溶液通过注射器先后滴加 DIEA (262 μL, 1.5 mmol)和 DMAP (17 mg, 0.14 mmol)以及作为在 1 mL CH₂Cl₂ 中的溶液的甲基丙二酸单酰氯(161 μL, 1.5 mmol)。在 0℃ 下 1 小时后, 用 CH₂Cl₂ 将反应物稀释至 30 mL 并用 2N HCl 2 x 30 mL 和饱和 NaHCO₃ 2 x 30 mL 洗涤。干燥(MgSO₄)有机物, 过滤并浓缩为黄色油, 将其原样用于下一步反应(260 mg, 75%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 2H)。

[00536]步骤 C: 3-(4-氟苯基)-2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸甲酯的制备: 于室温和氮气下, 向三乙酸锰二水合物(557 mg, 2.08 mmol)和二乙酸铜单水合物(207 mg, 1.04 mmol)在 6 mL 冰乙酸中的搅

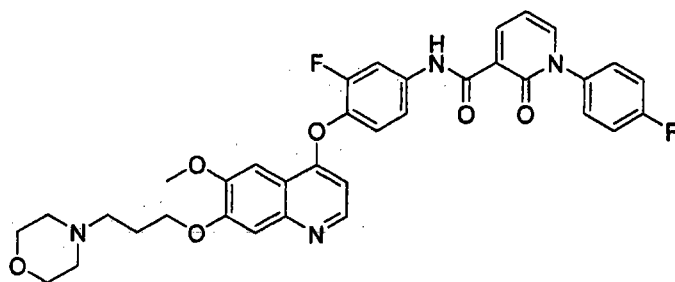
拌的混悬液中加入 3-(烯丙基(4-氟苯基)氨基)-3-氧代丙酸甲酯(261 mg, 1.04 mmol)在 1 mL 乙酸中的溶液。在室温下搅拌过夜后, 加入 10% 亚硫酸氢钠水溶液(40 mL)。在搅拌几分钟后, 用 EtOAc (3 x 50 mL) 提取混悬液。用 H₂O 3 x 50 mL 和饱和 NaHCO₃ 3 x 50 mL 洗涤合并的有机物。干燥(MgSO₄)有机物, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(3/7 EtOAc/己烷)纯化残余物, 合并并浓缩含有产物的流分后, 得到澄明的固体(26 mg, 10%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.31 (m, 1H)。

[00537]步骤 D: 3-(4-氟苯基)-2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸的制备: 于室温和氮气下, 向 3-(4-氟苯基)-2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸甲酯(26 mg, 0.1 mmol)在 1 mL 3:2 THF:H₂O 中的搅拌的溶液中加入氢氧化锂粉末(4.8 mg, 0.2 mmol)。搅拌过夜后, 在 EtOAc (30 mL)和 2N HCl (30 mL)之间分配反应物。用盐水 1 x 30 mL 洗涤有机物, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩为棕色固体(20 mg, 85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.44 (m, 1H)。

[00538]步骤 E: 于室温和氮气下, 向 3-(4-氟苯基)-2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸(20 mg, 0.85 mmol)在 850 μL CH₂Cl₂ 中的搅拌的溶液中先后加入 DIEA (44 μL, 0.26 mmol)和 EDCI (24 mg, 0.13 mmol)及 HOBT (17 mg, 0.13 mmol)。30 分钟后, 加入作为固体的 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)(36 mg, 0.85 mmol)。搅拌过夜后, 用 CH₂Cl₂ 将反应物稀释至 30 mL 并用 10 mL 10% Na₂CO₃ 搅拌。分离这些层并用 CH₂Cl₂ 1 x 10 mL 提取水溶液。干燥(MgSO₄)合并的有机物, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 用 CH₂Cl₂ 载荷并先后用 100 mL CH₂Cl₂ 和 5/95 MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱。合并并浓缩流分, 得到为黄色油的 **181** (30 mg, 55%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.50 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (m,

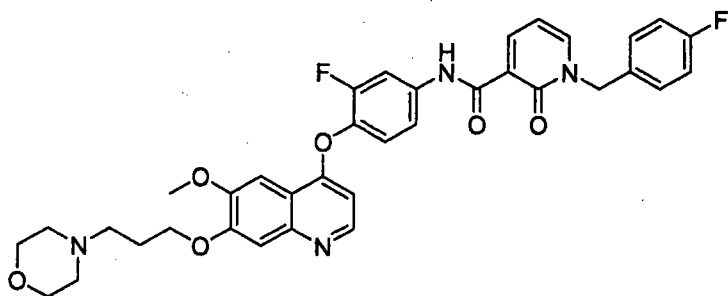
1H), 7.11 (m, 2H), 6.40 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.39 (m, 1H)。

[00539]实施例 82 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 182 的制备



[00540]按照对实施例 75 的方法, 自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)和 1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸(自 2-氧代-2H-吡喃-3-羧酸甲酯与 4-氟苄胺制备, 然后采用在 US 2005/0239820 中描述的方法水解)制备。经硅胶快速柱层析法(7% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中)纯化粗品, 得到 8.1 mg (49%)的 182。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 6.74 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (t, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.13 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -114.5, -129.8。LRMS (ESI pos) m/e 643 (M+1)。

[00541]实施例 83 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 183 的制备



[00542]步骤 A: 1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的

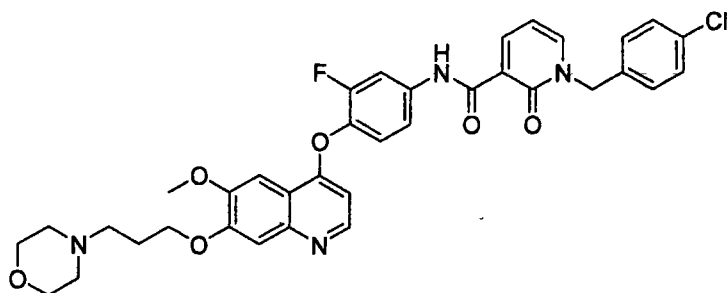
制备：在 0℃下，将 LiH (7.8 mg, 0.980 mmol) 加入到 2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(50 mg, 0.327 mmol) 在 DMF (3 mL) 中的溶液中。搅拌 30 分钟后，向 0℃下的反应混合物中加入 1-(溴甲基)-4-氟苯(9.3 mg, 0.490 mmol)，然后使反应物温热至室温。搅拌 4 小时后，用冰水猝灭反应混合物，用 EtOAc 提取，用盐水洗涤，经 MgSO₄ 干燥并浓缩，得到粗品物料，将其经硅胶快速柱层析法(100% Et₂O，然后为 3:1=Et₂O:EtOAc)纯化，得到 23.2 mg (27%) 的 1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯和 25.5 mg (22%) 的 4-氟苄基 1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸酯两者。对于 1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.02 (t, 2H), 6.22 (t, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -113.9。LRMS (ESI pos) m/e 262 (M+1)。对于 4-氟苄基 1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸酯：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 6.21 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.14 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -113.8, -114.4。LRMS (ESI pos) m/e 356 (M+1)

[00543]步骤 B: 1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸的制备：于室温下，将 LiOH (0.14 mL, 0.14 mmol, 1.0 M 在 H₂O 中) 加入到 1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸 4-氟苄基酯(24 mg, 0.068 mmol) 在 THF (1.5 mL) 和 MeOH (0.5 mL) 的混合物中的溶液中反应 2 小时。用 1 N HCl 水溶液(0.14 mL)将反应混合物酸化至 pH 1，然后浓缩，得到要求的产物盐。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (dd, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.68 (t, 1H), 5.31 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -115.5。LRMS (ESI neg) m/e 246 (M-1)。

[00544]步骤 C: N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备：按照对实施例 72 的方法，自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72，步骤 C-F 中制备)和 1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸制备。经硅胶快速柱层析法(7% MeOH 在 CH₂Cl₂

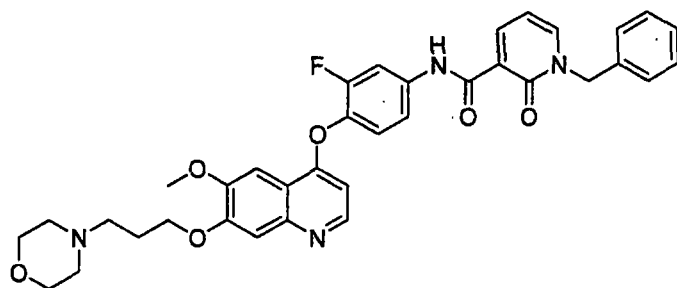
中)纯化粗品, 得到 6.9 mg (46%)的 **183**。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 8.58 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.73 (t, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ -115.9, -129.3。LRMS (ESI pos) m/e 657 (M+1)。

[00545]实施例 84 1-(4-氯苄基)-N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 **184** 的制备



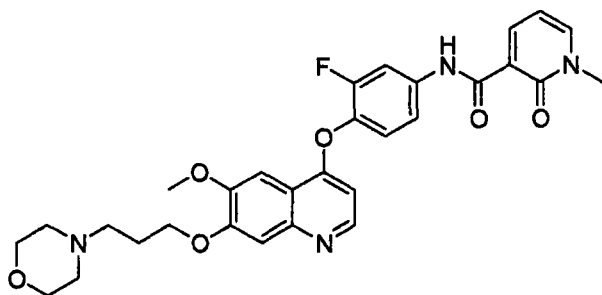
[00546]按照对实施例 72 的方法, 自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)和 1-(4-氯苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸(自 2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯与 1-(溴甲基)-4-氯苯制备, 然后采用在实施例 83, 步骤 A 和 B 中描述的方法水解)制备。经硅胶快速柱层析法(7% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)纯化粗品, 得到 9 mg (57%)的 **184**。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 8.59 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.34 (m, 6H), 6.65 (t, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (t, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.56 (m, 4H), 2.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ -129.0。LRMS (ESI pos) m/e 673 (M+1)。

[00547]实施例 85 1-苄基-N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 **185** 的制备



[00548]按照对实施例 72 的方法, 自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)和 1-苄基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸制备。经硅胶快速柱层析法(5% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)纯化粗品, 得到 9.2 mg (62%)的 **185**。 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 8.59 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.34 (m, 7H), 6.63 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (t, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ -129.1。LRMS (ESI pos) m/e 639 (M+1)。

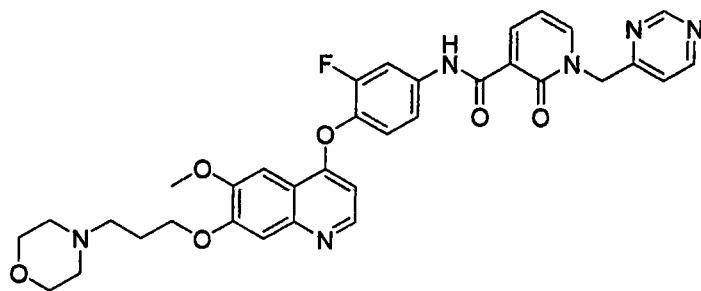
[00549] **实施例 86** N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 **186** 的制备



[00550]按照对实施例 72 的方法, 自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)和 1-(4-氯苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸(自 2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯与碘甲烷制备, 然后采用在实施例 83, 步骤 A 和 B 中描述的方法水解)制备。经硅胶快速柱层析法(7% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)纯化粗品, 得到 8.5 mg (65%)的 **186**。 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 8.57 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 2H),

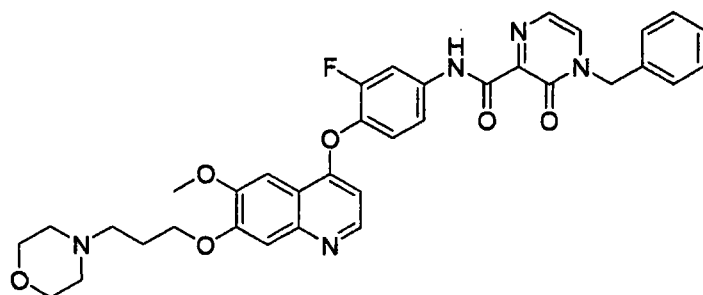
6.61 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.73 (t, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ -129.3。LRMS (ESI pos) m/e 563 ($M+1$)。

[00551] 实施例 87 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代-1-(嘧啶-4-基甲基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 187 的制备



[00552]按照对实施例 72 的方法,自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)和 1-(4-氯苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸(自 2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯与 4-(氯甲基)嘧啶制备,然后采用在实施例 83, 步骤 A 和 B 中描述的方法水解)制备。经硅胶快速柱层析法(7% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)纯化粗品,得到 10.5 mg (70%)的 187。 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.76 (t, 4H), 2.67 (t, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.16 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ -128.5。LRMS (ESI pos) m/e 641 ($M+1$)。

[00553] 实施例 88 4-苄基-N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-甲酰胺 188 的制备



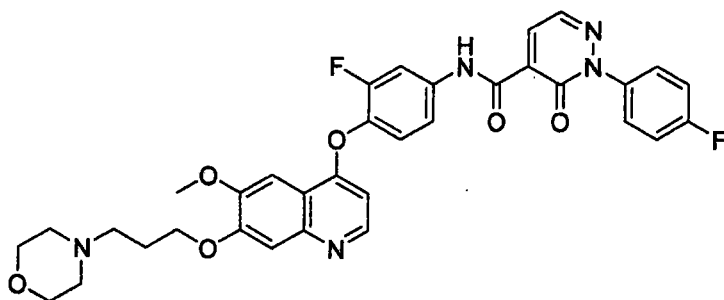
[00554]步骤 A: 4-苄基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-羧酸甲酯的制备: 在 0℃ 下, 将 LiH (7.8 mg, 0.980 mmol) 加入到 3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-羧酸甲酯 (100 mg, 0.65 mmol) 在 DMF (3 mL) 中的溶液中。搅拌 30 分钟后, 向 0℃ 下的反应混合物中加入 (氯甲基) 苯 (0.15 mL, 1.30 mmol), 然后使反应物温热至室温。搅拌 4 小时后, 用冰水猝灭反应混合物, 用 EtOAc 提取, 用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到粗品物料, 将其经硅胶快速柱层析法 (2% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中) 纯化, 得到 0.102 g (64%) 要求的产物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (m, 6H), 7.29 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

[00555]步骤 B: 4-苄基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-羧酸的制备: 于室温下, 将 LiOH (0.82 mL, 0.82 mmol, 1.0 M 在 H₂O 中) 加入到 4-苄基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-羧酸甲酯 (100 mg, 0.41 mmol) 在 THF (4.5 mL) 和 MeOH (1.5 mL) 的混合物中的溶液中反应 4 小时。用 1 N HCl 水溶液将反应混合物酸化至 pH 1 并用水 (5 mL) 处理, 用 EtOAc 提取, 用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到 77 mg (82%) 要求的产物。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.0 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36-7.42 (m, 5H), 5.29 (s, 2H)。

[00556]步骤 C: 4-苄基-N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-甲酰胺的制备: 按照对实施例 72 的方法, 自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺 (在实施例 72, 步骤 C-F 中制备) 和 4-苄基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-羧酸制备。经硅胶快速柱层析法 (7% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中) 纯化粗品, 得到 24.8 mg (83%) 的 **188**。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, 1H),

8.06 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.38 (m, 6H), 6.52 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (t, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.13 (m, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 640 (M+1)。

[00557] 实施例 89 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺 189 的制备



[00558] 步骤 A: (E)-2-(2-(4-氟苯基)亚肼基)乙醛的制备: 伴随搅拌下, 向乙二醛的 40% 水溶液(17.6 mL, 153.8 mmol)中于 20 分钟期间加入 4-氟苯基肼 HCl 盐(5.0 g, 30.75 mmol)、水(20 mL)和乙酸(20 mL)的混合物。继续搅拌 2 小时, 然后过滤混合物。用水洗涤沉淀物并干燥, 得到 5.0 g (98%) 要求的产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (d, 1H), 8.63 (br. s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.06 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -120.3。LRMS (ESI pos) m/e 151 (M-16)。

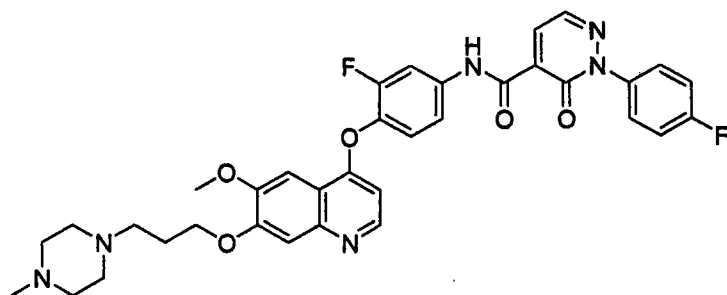
[00559] 步骤 B: (E)-5-(2-(2-(4-氟苯基)亚肼基)亚乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮的制备: 将二噁烷-二酮(1.44 g, 10.0 mmol)和 (E)-2-(2-(4-氟苯基)亚肼基)乙醛(1.66 g, 10.0 mmol)在甲苯(15 mL)中的混悬液用乙酸(5 滴)和吡啶(5 滴)处理。然后在室温下搅拌反应混合物 17 小时。滤出沉淀的浓缩产物并用石油醚彻底洗涤, 得到 2.87 g (98%) 要求的产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 8.72 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.08 (t, 2H), 1.76 (s, 6H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ -119.1。

[00560] 步骤 C: 2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-羧酸的制备: 将(E)-5-(2-(2-(4-氟苯基)亚肼基)亚乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二

酮(0.60 g, 2.05 mmol)和 NaOMe (0.133 g, 2.46 mmol)在 MeOH (10 mL)中的混合物于回流下加热 15 小时。用冷的 1 N HCl 溶液处理盐, 用 DCM 处理, 经 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到 0.42 g (87%)要求的产物。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.57 (br. s, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.24 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -110.7。LRMS (ESI pos) m/e 235 (M+1)。

[00561]步骤 D: N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺的制备: 按照对实施例 72 的方法, 自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)和 2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-羧酸制备。经硅胶快速柱层析法(5% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)纯化粗品, 得到 10 mg (66%)的 **189**。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8.41 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.28 (t, 2H), 6.50 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (t, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.56 (m, 4H), 2.15 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ -113.7, -128.6。
 LRMS (ESI pos) m/e 644 (M+1)。

[00562]实施例 90 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺 **190** 的制备



[00563]步骤 A: 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉的制备: 向 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-醇(实施例 72, 步骤 D, 0.15 g, 0.454 mmol)在 CH_2Cl_2 (4 mL)中于室温和

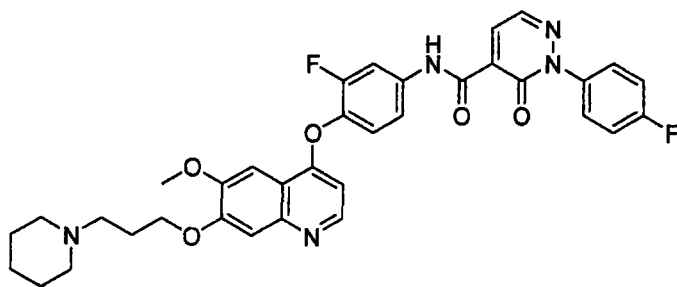
氮气下的搅拌着的混悬液中先后加入 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-醇 (0.086 g, 0.545 mmol) 和 PPh_3 (0.191 g, 0.727 mmol) 以及 (E)-二氮烯-1,2-二羧酸二乙酯 (0.127 g, 0.727 mmol)。搅拌 17 小时后, 减压浓缩反应物为残余物。经硅胶快速柱层析法 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中) 纯化粗品, 得到 0.185 mg (87%) 要求的产物。LRMS (ESI pos) m/e 471 ($M+1$)。

[00564] 步骤 B: 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺的制备: 于室温下, 将 10% Pd/C (0.105 g, 0.197 mmol, 20% Wt) 加入到 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉在 THF (6 mL) 和 EtOH (3 mL) 的混合物中的溶液中, 然后将混合物保持在 1 大气压的氢气压力下。搅拌 17 小时后, 用 MeOH 过滤混合物并减压浓缩, 得到要求的产物 (0.17 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.62 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD) δ -132.4。LRMS (ESI pos) m/e 441 ($M+1$)。

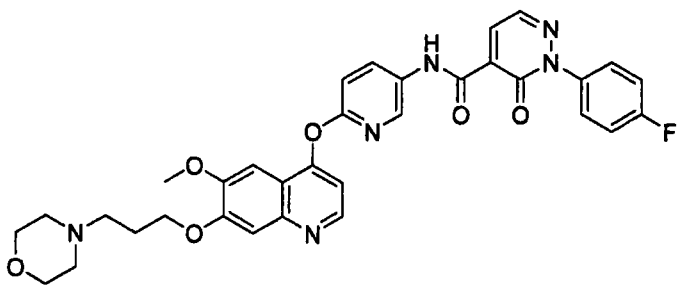
[00565] 步骤 C: N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺的制备: 按照对实施例 72 的方法, 自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺和 2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-羧酸 (实施例 89, 步骤 C) 制备。经硅胶快速柱层析法 (10-20% MeOH 在 CH_2Cl_2 中) 纯化粗品, 得到 9.2 mg (31%) 的 190。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (t, 2H), 6.51 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.55 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD) δ -114.8, -129.6。LRMS (APCI pos) m/e 657 ($M+1$)。

[00566] 实施例 91 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺 191 的制备



[00567]按照对实施例 72 的方法, 自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(自 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-醇与 3-(哌啶-1-基)丙-1-醇制备并随后采用在实施例 90, 步骤 A 和 B 中描述的方法氢化)和实施例 89C 2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-羧酸制备。经硅胶快速柱层析法(10-20% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中)纯化粗品, 得到 20 mg (66%)的 **191**。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.29 (t, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.59 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ -114.0, -128.8。LRMS (APCI pos) m/e 642 (M+1)。

[00568] **实施例 92** 2-(4-氟苯基)-N-(6-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺 **192** 的制备



[00569]步骤 A: 7-(苄氧基)-6-甲氧基-4-(5-硝基吡啶-2-基氧基)喹啉的制备: 于室温和氮气下, 向 7-(苄氧基)-6-甲氧基喹啉-4-醇(562 mg, 2 mmol) (参考实施例 73, 步骤 C 中给出的制备方法)在 20 mL CH₃CN 中的搅拌的溶液中加入碳酸铯(716 mg, 2.2 mmol)。5 分钟后加入 2-氯-5-硝基吡啶(384 mg, 2.2 mmol)。使反应进行过夜。用 EtOAc 将反应

稀释至 30 mL 并先后用 H₂O/盐水 4 x 30 mL 和盐水 1 x 30 mL 洗涤。干燥(MgSO₄)有机物, 过滤并浓缩。经硅胶快速柱层析法(1/1 EtOAc/己烷)纯化残余物。将含有产物的流分合并并浓缩为棕色固体(177 mg, 22%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.58 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24(d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

[00570]步骤 B: 6-甲氧基-4-(5-硝基吡啶-2-基氧基)喹啉-7-醇的制备: 搅拌 7-(苄氧基)-6-甲氧基-4-(5-硝基吡啶-2-基氧基)喹啉(130 mg, 0.32 mmol)在乙酸中的 300 μL 33 wt % HBr 中的混悬液。4 小时后已经形成褐色沉淀。用 5 mL 乙醚稀释反应物并过滤, 用乙醚漂洗, 可假定所分离的固体为二 HBr 盐。使该物料溶于 20 mL 4:1 CH₂Cl₂:MeOH 中并用 20 mL 水搅拌(pH 为 <3)。用饱和 NaHCO₃ 将 pH 升至约 6-7。加入小量另外的 MeOH 使混合物为两相溶液而不存在沉淀。分离有机物, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩为黄色固体(80 mg, 79%)。HBr 盐: ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.18 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.89 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.00 (s, 3H)。

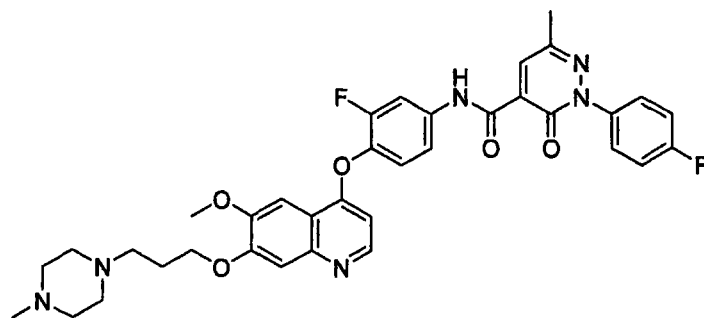
[00571]步骤 C: 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-硝基吡啶-2-基氧基)喹啉的制备: 于室温和氮气下, 向 6-甲氧基-4-(5-硝基吡啶-2-基氧基)喹啉-7-醇(150 mg, 0.48 mmol)在 1.5 mL CH₂Cl₂ 中的搅拌溶液中先后加入 3-吗啉代丙-1-醇(106 μL, 0.77 mmol)和三苯基膦(201 mg, 0.77 mmol)并且最终加入 DEAD (121 μL, 0.77 mmol)。搅拌过夜后, 经旋转蒸发浓缩反应物为残余物并经硅胶快速柱层析法(9/1 EtOAc/MeOH)直接纯化。合并并浓缩含有产物的流分为褐色泡沫(100 mg, 47%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.58 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.13 (m, 2H)。

[00572]步骤 D: 6-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)吡啶-3-胺的制备: 在 250 mL Parr 瓶中, 于 25 mL 的 95% EtOH 和 25

mL EtOAc 中形成 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-硝基吡啶-2-基氧基)喹啉(100 mg, 0.23 mmol)的溶液。加入 Pearlman's 催化剂(160 mg, 0.23 g/原子)并将反应物通过真空/氢气冲洗循环三次, 然后维持在 50 磅/平方英寸氢气下并振摇过夜。通过用 95% EtOH 的 GF/F 滤纸过滤反应物并浓缩为黄色泡沫(93 mg, 100%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.81 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.22 (m, 2H)。

[00573]步骤 E: 按照对实施例 72 的方法, 自 6-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)吡啶-3-胺和 2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-羧酸(实施例 89C)制备。经硅胶快速柱层析法(7% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中)纯化粗品, 得到 10 mg (33%)的 **192**。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (t, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.16 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -112.4。LRMS (APCI pos) m/e 627 (M+1)。

[00574]实施例 93 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-6-甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺 **193** 的制备



[00575]步骤 A: (E)-2-(2-(4-氟苯基)亚肼基)丙醛和 1-(2-(4-氟苯基)亚肼基)丙-2-酮的制备: 将 4-氟苯基肼 HCl 盐(2.0 g, 12.30 mmol)、水(10 mL)和乙酸(10 mL)的混合物于 20 分钟期间内伴随搅拌下加入到 2-

氧代丙醛的 40%水溶液(9.41 mL, 61.5 mmol)中。继续搅拌 4 小时, 然后过滤混合物。用水洗涤沉淀物并干燥, 得到要求的产物。经硅胶快速柱层析法(1:50-1:10 EtOAc/CH₂Cl₂)纯化粗品, 得到 2.05 g (93%)两种要求的产物。

[00576](E)-2-(2-(4-氟苯基)亚胍基)丙醛: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (s, 1H), 8.09 (br. s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (t, 2H), 1.98 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.0。

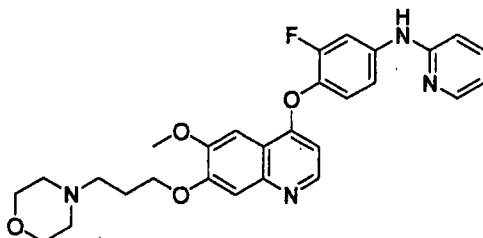
[00577]1-(2-(4-氟苯基)亚胍基)丙-2-酮(两种异构体-顺式和反式): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (br. s, 1H), 7.22 (m, 2H 异构体 b), 7.13 (m, 2H 异构体 b), 7.04 (m, 4H 异构体 a), 6.96 (s, 1H), 2.44 (s, 3H 异构体 a), 2.67 (s, 3H 异构体 b); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -120.2, -121.4。

[00578]步骤 B: 2-(4-氟苯基)-6-甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-羧酸的制备: 将 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(0.71 g, 4.93 mmol)和 (E)-2-(2-(4-氟苯基)亚胍基)丙醛(0.889 g, 4.934 mmol)在甲苯(20 mL)中的混悬液用乙酸(5 滴)和哌啶(5 滴)处理。然后在室温下搅拌反应混合物 17 小时。滤出沉淀的浓缩-环合产物(两步以一釜法反应)并用石油醚彻底洗涤, 得到 0.709 g (58%)要求的产物。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.24 (t, 2H), 2.45 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -115.1。LRMS (ESI pos) m/e 249 (M+1)。

[00579]步骤 C: N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(4-甲基吡嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-6-甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺的制备: 按照对实施例 72 的方法, 自 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(4-甲基吡嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)和 2-(4-氟苯基)-6-甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-羧酸制备。经硅胶快速柱层析法(10% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中)纯化粗品, 得到 7.4 mg (19%)的 193。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (t, 2H), 6.49 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.55

(m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -115.0, -129.5. LRMS (ESI pos) m/e 671 (M+1).

[00580] 实施例 94 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 194



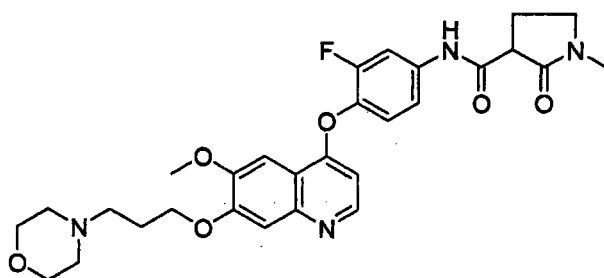
[00581] 步骤 A: N-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-2-胺的制备: 将吡啶-2-胺(0.433 g, 4.60 mmol)、4-溴-2-氟-1-甲氧基苯(1.23 g, 5.98 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.421 g, 0.460 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基-9H-咕吨(0.799 g, 1.38 mmol)、 Cs_2CO_3 (3.00 g, 9.20 mmol)在二噁烷(25 mL)中的混合物于 100°C 下搅拌 16 小时。加入水(25 mL)并用 CH_2Cl_2 (3 x 100 mL)提取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机物。浓缩并经硅胶快速柱层析法纯化, 得到要求的产物(0.59 g, 59%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 13.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.92 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.82 (s, br, 1H, NH), 6.69-6.75 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 219 (M+1)。

[00582] 步骤 B: 2-氟-4-(吡啶-2-基氨基)苯酚的制备: 将 N-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(0.587g, 2.690 mmol)和三溴硼烷(3.369 g, 13.45 mmol)在 CH_2Cl_2 (50 mL)中的混合物于 0°C 下搅拌 4 小时。加入饱和 NaHCO_3 , 然后用 CH_2Cl_2 (3 x 100 mL)提取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层。浓缩得到粗产物(0.48 g, 88%), 其无须进一步纯化即可用于下一步。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 6.70-6.74 (m, 2H), 6.45 (br s, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 205(M+1)。

[00583] 步骤 C: N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)吡啶-2-胺的制备: 将 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)

喹啉(按照 WO 01/55116, 实施例 2, 20 mg, 0.059 mmol)、2-氟-4-(吡啶-2-基氨基)苯酚(14.6 mg, 0.0713 mmol)和 N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.725 mg, 0.00594 mmol)在溴苯(10 mL)中的混合物于 150℃下搅拌 2 天。加入水(10 mL)并用 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)提取水相。合并有机层并经 Na₂SO₄ 干燥。浓缩并经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 得到 **194** (15.8 mg, 53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 6.82-6.85 (m, 2H), 6.58 (s, 1H, NH), 6.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.10-2.17 (m, 2H)。LRMS (APCI neg) m/z 503 (M-1)。

[00584] 实施例 95 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 **195**



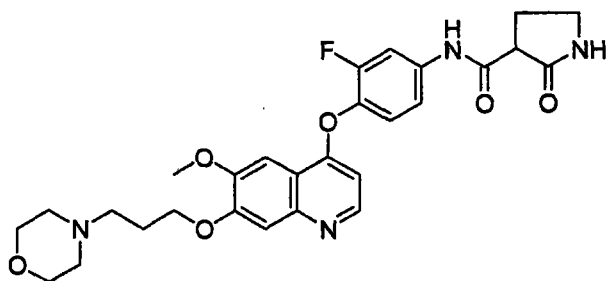
[00585] 步骤 A: 1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸甲酯的制备: 在-78℃下, 将 LDA (43.77 mL, 78.79 mmol) 加入到 1-甲基吡咯烷-2-酮 (5.20 g, 52.53 mmol) 在 THF (125 mL) 中的溶液中。搅拌混合物 30 分钟, 然后加入氯代甲酸甲酯 (7.45g, 78.79 mmol)。在室温下搅拌混合物 4 小时。加入水 (150 mL) 并用 CH₂Cl₂ (3 x 150 mL) 提取水相。合并有机层并经 Na₂SO₄ 干燥。浓缩得到要求的粗产物 (7.35g, 89%), 其无须进一步纯化。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.37 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H)。

[00586] 步骤 B: 1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸的制备: 将 1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸甲酯 (1.89 g, 12.04 mmol) 和 TMSOK (4.64 g, 36.13 mmol) 在 THF (100 mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。加入 HCl (50

mL, 100 mmol, 2.0 M 在 Et₂O 中)并搅拌混合物 20 分钟。经用 Et₂O 过滤除去固体。然后减压浓缩滤液, 得到粗产物(1.28 g, 74.2%), 其无须进一步纯化即可用于下一步。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.40-3.49 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.37-2.47 (m, 2H)。

[00587]步骤 C: N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺的制备: 将 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)(10.0 mg, 0.0234 mmol)、1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸(16.7 mg, 0.117 mmol)、N¹-((乙基亚氨基)亚甲基)-N³,N³-二甲基丙-1,3-二胺盐酸盐(22.4 mg, 0.117 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(15.8 mg, 0.117 mmol)和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.0204 ml, 0.117 mmol)在 CH₂Cl₂ (10 mL)中的混合物在室温下搅拌 2 天。加入水(10 mL)并用 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)提取水相。合并有机层并经 Na₂SO₄ 干燥。浓缩并经硅胶快速柱层析法纯化, 得到 **195** (12.4 mg, 96%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.02 (s, 1H, NH), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.43-3.49 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.54 (m, 6H), 2.10-2.17 (m, 2H)。LRMS (APCI neg) m/z 551 (M-1)。

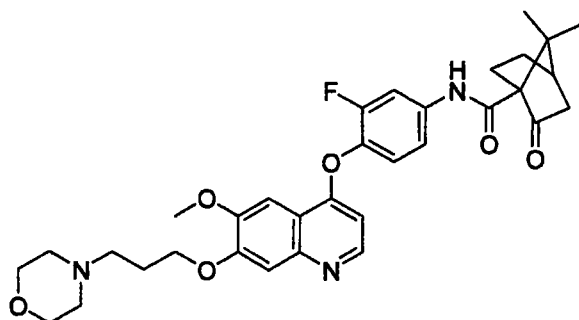
[00588]实施例 96 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 **196**



[00589]步骤 A: 2-氧代吡咯烷-3-羧酸的制备: 将 1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸乙酯(0.50 g, 3.18 mmol)和 TMSOK (1.34 g, 10.48 mmol)在 THF (10 mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。加入 HCl (20 mL, 100

mmol, 2.0 M 在 Et₂O 中)并搅拌混合物 20 分钟。经用 Et₂O 过滤除去固体并减压浓缩滤液, 得到粗产物(0.19 g, 42%), 其无须进一步纯化即可用于下一步。

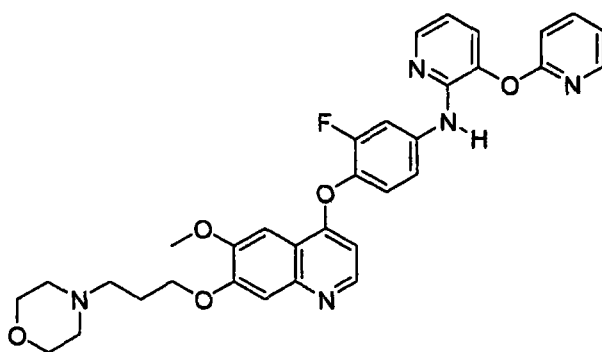
[00590]步骤 B: N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺的制备: 将 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)(15.0 mg, 0.0351 mmol)、2-氧代吡咯烷-3-羧酸(22.7 mg, 0.175 mmol)、N¹-((乙基亚氨基)亚甲基)-N³,N³-二甲基丙-1,3-二胺盐酸盐(33.6 mg, 0.175 mmol)、¹H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(23.7 mg, 0.175 mmol)和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(22.7 mg, 0.175 mmol)在 THF (10 mL)中的混合物在室温下搅拌 16 小时。加入水(10 mL)并用 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)提取水相。经 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层。浓缩并经硅胶快速柱层析法纯化, 得到 **196** (17.3 mg, 92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.84 (s, 1H, NH), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H, NH), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.38-3.51 (m, 3H), 2.53-2.73 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.10-2.17 (m, 2H)。LRMS (APCI neg) m/z 537 (M-1)。
[00591]实施例 97 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚烷-1-甲酰胺 **197**



[00592]将 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)(10.0 mg, 0.0234 mmol)、(1S)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸(21.3 mg, 0.117 mmol)、N¹-((乙基

亚氨基)亚甲基)-N³,N³-二甲基丙-1,3-二胺盐酸盐(22.4 mg, 0.117 mmol)、¹H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(15.8 mg, 0.117 mmol)和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.0204 ml, 0.117 mmol)在 THF (10 mL)中的混合物在室温下搅拌 4 天。加入水(10 mL)并用 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)提取水相。合并有机层并经 Na₂SO₄ 干燥。浓缩并经硅胶快速柱层析法纯化, 得到 **197** (2.4 mg, 17%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H, NH), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.12-2.17 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.18-1.32 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.78-0.94 (m, 4H)。 LRMS (APCI neg) m/z 590 (M-1)。

[00593]实施例 98 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-(吡啶-2-基氧基)吡啶-2-胺 **198**

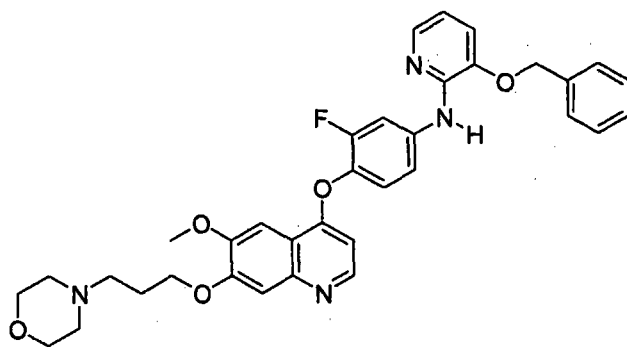


[00594]步骤 A: 3-(吡啶-2-基氧基)吡啶-2-胺的制备: 将 2-氨基吡啶-3-醇(0.50 g, 4.54 mmol)、Cs₂CO₃ (4.44 g, 13.6 mmol)和 2-氟吡啶(0.441 g, 4.54 mmol)在 DMF (25 mL)中的混合物于 100℃下搅拌 4 小时。使反应混合物冷却至室温, 加入水(25 mL), 然后用 CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)提取水相。经 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层。浓缩并经硅胶快速柱层析法纯化, 得到要求的产物(0.823 g, 97%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.0, 4.8, 1H), 4.63 (s, 2H)。 LRMS (ESI pos) m/e 188 (M+1)。

[00595]步骤 B: N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-

基氧基)苯基)-3-(吡啶-2-基氧基)吡啶-2-胺的制备: 将 4-(4-溴-2-氟苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(实施例 45) (20.0 mg, 0.0407 mmol)、3-(吡啶-2-基氧基)吡啶-2-胺(22.9 mg, 0.122 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.45 mg, 0.00814 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基-9H-咕吨(14.1 mg, 0.0244 mmol)和 Cs_2CO_3 (39.8 mg, 0.122 mmol)在二噁烷(10 mL)中的混合物于 100℃下搅拌 1 小时。使反应混合物冷却至室温, 加入水(10 mL)并用 CH_2Cl_2 (3 x 100 mL)提取水层。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层。浓缩并经硅胶快速柱层析法纯化, 得到 **198** (13.8 mg, 57%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.08-7.11 (m, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.10-2.18 (m, 2H)。LRMS (APCI neg) m/z 596 (M^-)。

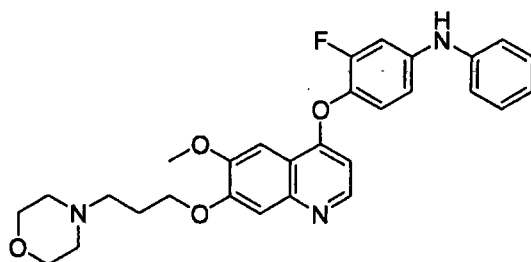
[00596] **实施例 99** 3-(苄氧基)-N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 **199**



[00597]将 4-(4-溴-2-氟苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(实施例 45)(20.0 mg, 0.0407 mmol)、3-(苄氧基)吡啶-2-胺(40.8 mg, 0.204 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.45 mg, 0.00814 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基-9H-咕吨(14.1 mg, 0.0244 mmol)和 Cs_2CO_3 (39.8 mg, 0.122 mmol)在二噁烷(10 mL)中的混合物于 100℃下搅拌 1 小时。使反应混合物冷却至室温, 加入水(10 mL)并用 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL)提取水层。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层。浓缩并经硅胶快速柱层析法纯化, 得到 **199** (16.8

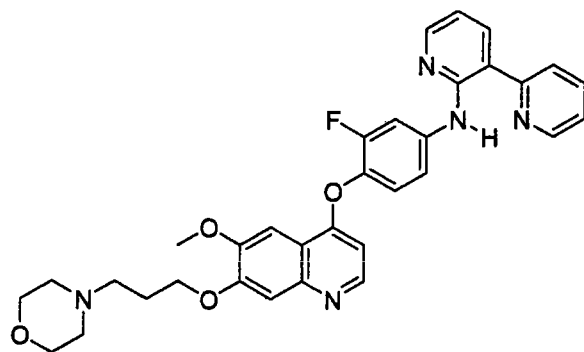
mg, 68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.28 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.13 (m, 2H)。LRMS (APCI neg) m/z 609 (M-1)。

[00598] 实施例 100 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)-N-苯基苯胺 200



[00599]将 4-(4-溴-2-氟苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉 (实施例 45)(10.0 mg, 0.0204 mmol)、苯胺(9.48 mg, 0.102 mmol), Pd₂(dba)₃ (3.73 mg, 0.00407 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基-9H-咕吨(7.07 mg, 0.0122 mmol)和 Cs₂CO₃ (33.2 mg, 0.102 mmol)在二噁烷 (10 mL)中的混合物于 100℃下搅拌 4 小时。使反应混合物冷却至室温, 加入水(10 mL)并用 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)提取水相。经 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层。浓缩并经硅胶快速柱层析法纯化, 得到 **200** (9.9 mg, 97%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 12.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H, NH), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.07- 2.17 (m, 2H)。LRMS (APCI neg) m/z 502 (M-1)。

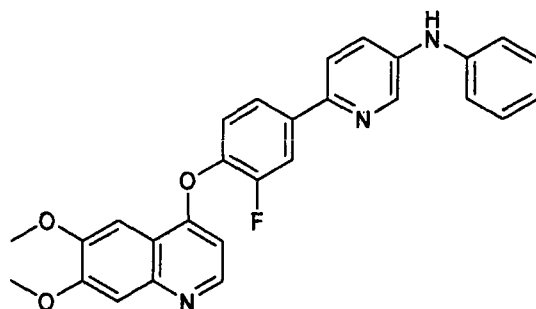
[00600] 实施例 101 N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2,3'-联吡啶-2'-胺 201



[00601]步骤 A: 2'-氟-2,3'-联吡啶的制备: 将 2-氟吡啶-3-基硼酸(200 mg, 1.419 mmol)、2-碘吡啶(291.0 mg, 1.419 mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(328.0 mg, 0.2839 mmol)在 2 M Na₂CO₃ 水溶液(3.5 mL)和 DME (10 mL)中的混合物于 80℃下搅拌 8 小时。加入水(10 mL)并用 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)提取水相。经 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层。浓缩并经硅胶层析法纯化, 得到产物(124.6 mg, 50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72-8.75 (m, 1H), 8.8.50-8.57 (m, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 175 (M+1)。

[00602]步骤 B: N-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-2,3'-联吡啶-2'-胺的制备: 将 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯胺(在实施例 72, 步骤 C-F 中制备)(10.0 mg, 0.0234 mmol)、NaH (2.81 mg, 0.117 mmol)和 2-氟-3-(吡啶-2-基)吡啶(4.89 mg, 0.0281 mmol)在 DMF (10 mL)中的混合物于 70℃下搅拌 16 小时。加入水(10 mL)并用 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)提取水相。经 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层。浓缩并经硅胶快速柱层析法纯化, 得到 **201** (10.8 mg, 79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (m, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 13.2, 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.10-2.17 (m, 2H)。LRMS (APCI neg) m/z 580 (M-1)。

[00603]实施例 102 6-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-苯基吡啶-3-胺 202 的制备



[00604]步骤 A: 2-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-5-溴吡啶的制备: 向 2,5-二溴吡啶(3.00 g, 12.7 mmol)、4-(苄氧基)-3-氟苯基硼酸(3.74 g, 15.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.73 g, 0.63 mmol)在甲苯:乙醇的 3:1 混合物(60 mL 总计)中的混合物中加入 2 M Na₂CO₃ 水溶液(15 mL)。在 105℃下搅拌反应混合物 3 小时。冷却至室温后,在乙酸乙酯(100 mL)与水(50 mL)之间分配混合物。分离有机层,用盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并蒸发至干。经硅胶快速柱层析法(70:30 己烷:EtOAc)纯化粗品物料。在层析化之前经过滤除去不溶性物料。得到为灰白色固体的要求的产物(200 mg, 0.4%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.92-7.98 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 7.49 (d, 2H) 7.34-7.44 (m, 3H), 5.26 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 360 (M+1)。

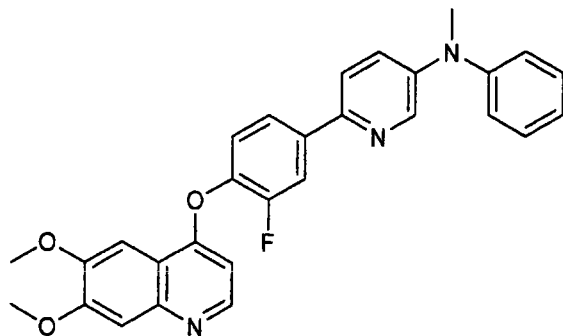
[00605]步骤 B: 6-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-N-苯基吡啶-3-胺的制备: 向 2-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-5-溴吡啶(200 mg, 0.56 mmol)、Pd₂dba₃ (5.11 mg, 0.0056 mmol)、(S)(-)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(5.22 mg, 0.0084 mmol)在干燥 THF (2 mL)中的混合物中加入 NaOtBu (75.12 mg, 0.78 mmol)和苯胺(0.053 ml, 0.586 mmol)。通过连续抽空和用氮气回充(3x)将混合物脱气。将混合物加热至回流温度并在氮气下搅拌 18 小时。使反应混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(15 mL)与水(15 mL)之间分配。分离有机层,用盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并蒸发,得到粗品黑色的油。经硅胶快速柱层析法纯化粗产物,载荷二氯甲烷并用 80:20 己烷:EtOAc 洗脱,得到为灰白色结晶固体的要求的产物(87 mg, 42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.42 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.29 (t, 3H), 7.12 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 5.23 (s, 2H). LRMS (APCI pos) m/e 371 (M+1).

[00606]步骤 C: 2-氟-4-(5-(苯基氨基)吡啶-2-基)苯酚的制备: 使 6-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-N-苯基吡啶-3-胺(62 mg, 0.167 mmol)溶于 TFA (1.29 ml, 16.7 mmol)中并在 70°C 下搅拌反应混合物 18 小时。使混合物冷却至室温并经抽气除去过量的 TFA。在二氯甲烷和饱和 Na_2CO_3 溶液之间分配粗产物。分离各层, 经 Na_2SO_4 干燥有机层并蒸发, 得到深黄色的油, 将其经硅胶快速柱层析法纯化, 载荷 DCM 并用 80/20 己烷/EtOAc 洗脱, 得到为黄色玻璃状的所需产物(42 mg, 89%)。LRMS (APCI pos) m/e 281 (M+1)。

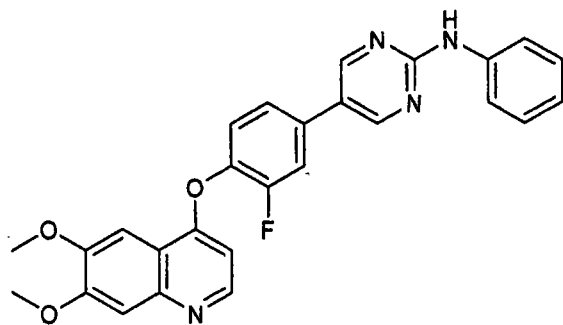
[00607]步骤 D: 6-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-苯基吡啶-3-胺的制备: 将 2-氟-4-(5-(苯基氨基)吡啶-2-基)苯酚(42 mg, 0.150 mmol)、4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(实施例 5)(40.2 mg, 0.180 mmol)和 DMAP (5.49 mg, 0.045 mmol)加入到小的可密封玻璃反应管中。将混合物悬浮于溴苯(1.5 mL)中并在 150°C 下搅拌 36 小时。使反应混合物冷却至室温, 蒸发溶剂并使粗品溶于 MeOH 中, 吸附到硅胶上并经硅胶快速柱层析法纯化, 用 60/40 己烷/EtOAc 洗脱, 得到为淡黄色固体的 **202** (29 mg, 36%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, 2H), 7.92-7.79 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.06 (d, 6H)。LRMS (APCI pos) m/e 468 (M+1)。

[00608] **实施例 103** 6-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-甲基-N-苯基吡啶-3-胺 **203**



[00609]步骤 A: 6-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-甲基-N-苯基吡啶-3-胺的制备: 使 6-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-苯基吡啶-3-胺(实施例 102, 22 mg, 0.047 mmol)溶于 DMF (0.5 mL)中并冷却至 0℃。加入 NaH, 60%悬浮于油中(26 mg, 0.056 mmol)并使混合物温热至室温, 搅拌 10 分钟。加入碘甲烷(0.012 ml, 0.188 mmol)并在 25℃下搅拌反应物 18 小时。蒸发溶剂并经硅胶快速柱层析法纯化粗产物, 载荷 DCM 并用 80/20 EtOAc/己烷洗脱, 得到为淡黄色玻璃状的 **203** (5 mg, 19%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.33-7.14 (m, 5H), 6.49 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.41 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 482 (M+1)。

[00610]实施例 104 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-苯基嘧啶-2-胺 **204**



[00611]步骤 A: 5-溴-N-苯基嘧啶-2-胺的制备: 向可密封玻璃反应管中加入溶于 1-丙醇(10 mL)中的 5-溴-2-氯嘧啶(1.00 g, 5.17 mmol)。加入 DIEA (1.08 ml, 6.20 mmol)和苯胺(0.565 ml, 6.20 mmol)并密封反应管, 在 100℃-120℃下搅拌 18 小时。用冰水浴冷却混合物并形成白

色沉淀。用乙酸乙酯(10 mL)稀释混合物,用盐水(20 mL)、水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤。分离有机层并蒸发,得到 1.18 g 粗品物料。用 90/10 己烷/EtOAc 研磨粗产物并经过滤分离固体,得到为淡棕色固体的要求的产物(0.74 g, 57%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)。 LRMS (ESI pos) m/e 252 ($M+1$)。

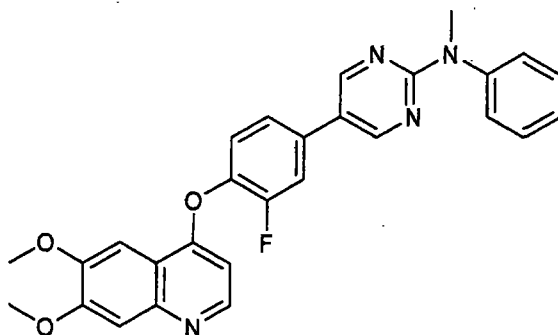
[00612]步骤 B: 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-N-苯基嘧啶-2-胺的制备: 将 5-溴-N-苯基嘧啶-2-胺(0.500 g, 2.00 mmol)、4-(苄氧基)-3-氟苯基硼酸(0.984 g, 4.00 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.116 g, 0.1000 mmol)和氯化锂(0.170 g, 4.00 mmol)在二噁烷(10 mL)和 2M Na_2CO_3 水溶液(2 mL)中的混合物于 90°C 下搅拌 2 小时,然后于室温下搅拌 1 小时。加入水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)并分离有机层,用盐水(100 mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发,得到 1.3 g 粗品固体。用二氯甲烷:MeOH 研磨粗品物料并过滤生成的白色固体,用二氯甲烷洗涤,得到为白色固体的要求的产物(480 mg, 65%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.50-7.47 (m, 3H), 7.42 (t, 3H), 7.37-7.27 (m, 3H), 6.96 (t, 1H), 5.24 (s, 2H)。 LRMS (ESI pos) m/e 372 ($M+1$)。

[00613]步骤 C: 2-氟-4-(2-(苯基氨基)嘧啶-5-基)苯酚的制备: 将 5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-N-苯基嘧啶-2-胺(280 mg, 0.754 mmol)悬浮于 TFA (5 mL)中并于 70°C 下搅拌混悬液 18 小时。减压除去过量的溶剂并使残余物溶于二氯甲烷(15 mL)中。用水(15 mL)、 NaHCO_3 水溶液洗涤有机层,分离并蒸发,得到为黄色固体的要求的产物(120 mg, 57%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.96 (t, 1H)。 LRMS (ESI pos) m/e 282 ($M+1$)。

[00614]步骤 D: 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-苯基嘧啶-2-胺的制备: 将 2-氟-4-(2-(苯基氨基)嘧啶-5-基)苯酚(51.0 mg, 0.181 mmol)、4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(实施例 5, 48.7 mg, 0.218 mmol)

和 DMAP (6.65 mg, 0.054 mmol) 加入到可密封玻璃反应管中。将混合物悬浮于溴苯(2 mL)中并在 150℃ 下搅拌 18 小时。使反应混合物冷却至室温并蒸发溶剂。用 EtOAc:MeOH 研磨粗产物并过滤生成的固体, 得到为白色固体的 **204** (52 mg, 61%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.51 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (t, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.96 (s, 6H)。LRMS (APCI pos) m/e 469 (M+1)。

[00615] 实施例 105 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-甲基-N-苯基嘧啶-2-胺 205



[00616] 步骤 A: 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-甲基-N-苯基嘧啶-2-胺的制备: 使 5-(4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-N-苯基嘧啶-2-胺(实施例 104, 35 mg, 0.0747 mmol) 溶于 DMF (0.5 mL) 中并冷却至 0℃。加入 NaH, 60% 悬浮于油中(3.59 mg, 0.0897 mmol) 并使混合物温热至室温, 搅拌过夜。在乙酸乙酯(10 mL) 和水(10 mL) 之间分配混合物。用盐水洗涤有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥并蒸发, 得到为灰白色玻璃状物质的 **205** (32 mg, 89%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.50 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 5H), 7.25 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.54 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 483 (M+1)。

[00617] 实施例 106 c-Met 酶试验

[00618] 用于测量 c-Met 激酶活性的试验基于酶联免疫吸附试验 (ELISA)。在室温下, 在 0.25 mg/mL PGT 包被的板上, 将式 I 化合物、50 pM c-Met (His-标记的重组人 Met (氨基酸 974-末端), 通过杆状病毒

表达)和 5 μM ATP 在试验缓冲液中(25 mM MOPS, pH 7.4, 5 mM MgCl_2 , 0.5 mM MnCl_2 , 100 μM 原钒酸钠, 0.01% Triton X-100, 1 mM DTT, 最后 DMSO 浓度 1% (v/v))温育 20 分钟。通过冲洗除去反应混合物并用 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 缀合辣根过氧化物酶(HRP)的磷酸酪氨酸特异性单克隆抗体(PY20)检测磷酸化聚合物底物。加入 1 M 磷酸终止显色后, 于 450 nm 处通过分光光度法定量显色的底物(TMB)颜色。

[00619] 实施例 107 体外细胞增殖试验

[00620]可通过以下方法测量本发明化合物的细胞活性。在 Costar 3904 96 孔板上, 将 MKN45 细胞以 15000 细胞/孔的密度铺展在生长培养基(RPMI, 10% FBS)上并于 37°C, 5% CO_2 下培养过夜。第 2 天, 把十分之一体积的 10X 浓度的化合物以 11 点系列稀释液加入到各孔中。系列稀释液由最初在 DMSO 中的 1:3 稀释液, 随后在 HBSS 中的 1:20 稀释液, 最后在 DMSO 中浓度为 0.5% 的细胞组成。对照孔用 0.5% DMSO 处理。稀释液的一般范围为 5 μM 至 0.3 nM, 其依赖化合物的效力扩展至 25 μM 。一旦化合物被加入到细胞中, 于 37°C, 5% CO_2 下把板温育 1 小时。然后用 PBS 冲洗各板, 用 4% 甲醛固定板并用 10% 甲醇溶液再水合。然后用 Licor 封闭缓冲液封闭板。通过先后用抗磷酸化 c-Met 的兔多克隆抗体和与 Alexa Fluor 680 缀合的抗兔抗体温育, 测量总磷酸化 c-Met 水平。通过参比管家蛋白 GAPDH 的水平使细胞数目差异的信号归一化。将细胞先后与抗 GAPDH 的小鼠单克隆抗体和用 IRdye 800 标记的抗小鼠抗体一起培养。在 Licor 上测量信号。通过 IRdye 800 信号的荧光值除该值使 Alexa Fluor 680 的全部荧光信号归一化。对照孔的荧光信号被定义为 100% 并且磷酸化 c-Met 的抑制率百分比表达为对照组百分比。采用标准 4 参数逻辑模型自对照组数据的百分比测量 IC_{50} 值。

[00621]以上描述被认为仅举例说明本发明的原理。另外, 由于多种修饰和变化对本领域技术人员而言应为显而易见的, 它不要求将本发明限制到上述显示的准确结构和方法。因此, 所有合适的修饰和等

价物可被认为落入如以下权利要求书所限定的本发明范围内。

[00622]当用于本说明书和以下权利要求书中时，术语“含有”、“包含”、“包括”、“囊括”和“涵盖”打算使陈述的特征、整体、组分或步骤的存在具体化，但它们不排除存在或者加入一种或多种它们的其他特征、整体、组分、步骤或基团。